616-056
S74

INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIŢANU

Mariana SPRINCEAN

Bolile genetice

Elaborare metodică la disciplina Genetică Medicală pentru studenţii facultăţii Medicină Generală

CHIŞINĂU
2013

616-056(075)
S 74

INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

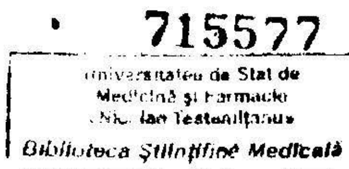
Facultatea de Educație Continuă
în Medicină și Farmacie

Curs Genetică Medicală
Institutul Mamei și Copilului Centrul de Sănătate
a Reproducerii și Genetică Medicală

Mariana SPRINCEAN

Bolile genetice

Elaborare metodică la disciplina Genetică Medicală
pentru studenții facultății Medicină Generală



SL3

CHIȘINĂU
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2013

CZU 616-056.7(076.5)
S 74

Aprobat de Consiliul Metodic Central al IP USMF „Nicolae Testemiţanu",
proces-verbal nr. 4 din 27 februarie 2013

Autor: *Mariana Sprincean*, dr., conferenţiar universitar

Recenzenţi: *M. Strătilă*, dr. med., conferenţiar cercetător
N. Barbova, dr. med., conferenţiar universitar

Redactor: *Lidia Ciobanu*

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAŢIONALE A CĂRŢII

Sprincean, Mariana.
Bolile Genetice: Elab. metodică la disciplina Genetică Medicală pentru studenţii fac. Medicină Generală / Mariana Sprincean; Inst Publică Univ. de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu", Fac. de Educaţie Continuă în Medicină şi Farmacie. – Chişinău: CEP *Medicina*, 2013. –70 p.
50 ex.
ISBN 978-9975-113-86-1.
616-056.7(076.5)
S 74

ISBN 978-9975-113-86-1

© CEP *Medicina*, 2013
© M. Sprincean, 2013

Cuprins

Introducere 4

Tema 1. CONSIDERAŢII GENERALE PRIVIND BOLILE GENETICE 6

1.1. *Particularităţile bolilor genetice* 7

1.2. *Clasificarea bolilor genetice* 10

Tema 2. ANOMALII CROMOZOMIALE 11

2.1. *Anomalii cromozomiale numerice* 15

2.2. *Anomalii cromozomiale de structură* 23

2.3. *Sindroame submicroscopice (microcitogenetice)* 28

2.4. *Anomalii de dezvoltare* 33

Tema 3. BOLILE EREDITARE MONOGENICE 35

3.1. *Boli monogenice autozomal-dominante* 41

3.2. *Boli monogenice autozomal-recesive* 49

3.3. *Boli monogenice X-lincate* 64

Subiecte de control 69

Bibliografie 70

Introducere

Elaborarea metodică „Bolile genetice" se referă nemijlocit la cursul *Genetică Medicală*, care familiarizează studenții cu ansamblul conceptelor și principiilor specifice domeniului **Geneticii umane, clinice și medicale**, cu totalitatea concepțiilor și abordărilor ce se referă la metodologia de diagnosticare și profilaxie a bolilor genetice în domeniul geneticii medicale. Obiectivul principal al disciplinei constă în studierea dezvoltării domeniului **Geneticii Medicale** ca disciplină de studiu, istoricul evoluției concepțiilor cu privire la bolile genetice, diagnosticul și profilaxia acestora ce contribuie la însușirea de către studenți a: anomaliilor cromozomiale numerice și structurale, bolilor monogenice autozomal-dominante, autozomal-recesive, X-lincate.

Cunoștințele însușite vor contribui la integrarea specialiștilor în domeniul medicinei și în special în domeniul **Geneticii Medicale**, în instituțiile medicale din cadrul sistemului de asistență medico-genetică, precum și la prestarea calitativă a serviciilor din sfera medicinei în genere și mai cu seamă în domeniul asigurării sănătății genetice a populației.

Elaborarea metodică „Bolile genetice" își propune ca obiective familiarizarea studenților cu principalele caracteristici ale bolilor genetice, contribuie la formarea abilităților necesare unui viitor medic în vederea stabilirii diagnosticului exact și obiectiv, la formarea deprinderilor pentru implementarea eficientă a unor strategii de profilaxie a bolilor genetice.

Scopul lucrării:

Familiarizarea studenţilor cu principalele caracteristici ale bolilor genetice şi cu cele mai importante metode de diagnostic şi profilaxie ale acestora.

Obiectivele lucrării:

1. A însuşi caracteristicile fundamentale şi particularităţile diverselor boli genetice.
2. A însuşi metodologia şi particularităţile efectuării profilaxiei bolilor genetice.
3. A însuşi principalele criterii şi posibilităţi de diagnostic ale bolilor genetice, aplicând metode genetice.

Abilităţi practice:

1. Abilitate în însuşirea metodologiei şi particularităţilor efectuării diagnosticului clinico-genetic al principalelor boli genetice.
2. Abilitate în diferenţierea formelor clinice ale anomaliilor cromozomiale numerice şi structurale.
3. Abilitate în diagnosticarea clinico-genetică a bolilor monogenice.

Tema 1. CONSIDERAŢII GENERALE PRIVIND BOLILE GENETICE

Bolile genetice reprezintă stări patologice determinate preponderent de factori genetici ce apar ca o consecinţă a erorilor (mutaţiilor) la nivelul materialului ereditar.

Bolile genetice erau considerate rarităţi, cu care practicianul se întâlnea întâmplător în cursul activităţii sale. Pe măsură ce tehnologiile de studiu şi cunoştinţele de genetică au progresat, iar frecvenţa bolilor negenetice (cauzate de malnutriţie, infecţii ş.a.) a diminuat spectaculos, a devenit evident impactul masiv al patologiei genetice în practica medicinei moderne.

Bolile genetice sunt numeroase. Astfel, se cunosc peste *10.000 de boli determinate sau condiţionate genetic*. Având o mare diversitate, ele se manifestă la orice vârstă, orice sistem de organe şi de aceea se regăsesc în aproape toate specialităţile medicale.

Bolile genetice sunt frecvente; ele *afectează cel puţin 5–8% din numărul nou-născuţilor* (1 din 20) şi, probabil, 30–40 % din numărul indivizilor pe parcursul vieţii.

Bolile genetice au o contribuţie majoră la mortalitatea infantilă şi morbiditate. Cu mai puţin de un secol în urmă bolile produse de cauze negenetice (malnutriţie, infecţii, condiţii insalubre etc.) produceau majoritatea deceselor la copii; în sec. XX, sănătatea publică s-a îmbunătăţit şi, ca rezultat, mortalitatea infantilă s-a redus, iar *bolile genetice au devenit o cauză majoră a deceselor* printre *copii*. 30–50% din internările în spitalele de copii sunt determinate de afecţiuni genetice sau anomalii congenitale; circa 10% din internările în spitalele de adulţi au loc din cauza bolilor genetice sau condiţionate genetic. Circa 50% din avorturile spontane din trim. I sunt produse de anomalii cromozomiale. Aproximativ 2–3% dintre nou-născuţi au o anomalie congenitală majoră, deseori produsă de factori genetici; alţi 2% dintre nou-născuţi au o anomalie cromozomială sau o boală monogenică.

Bolile genetice sunt boli cronice care realizează frecvent un handicap fizic, senzorial, motor sau mintal. Bolile genetice produc peste 50% din cazurile severe de retard mental, de surditate sau cecitate la copii. Îngrijirea pacienţilor cu boli genetice implică cheltuieli importante.

Se poate conchide, fără rezerve, că bolile genetice reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, ce impune acţiuni concrete şi eficace de diagnostic şi un Program naţional de profilaxie a bolilor genetice, bazat pe sfat genetic, screening şi diagnostic prenatal, screening neonatal (pentru boli frecvente şi curabile), registre regionale sau naţionale şi diagnosticul presimptomatic în familiile cu risc genetic crescut.

1.1. Particularităţile bolilor genetice

La baza particularităţilor clinice ale manifestărilor bolilor genetice stau legităţile genetice ale acţiunii şi interacţiunii genelor.

- Bolile genetice sunt determinate prenatal.
- Caracterul **congenital** al patologiei. Bolile genetice pot fi congenitale, dar se pot manifesta la intervale ontogenetice diferite:
  - intrauterin (avorturi spontane, sarcini stopate în evoluţie, anomalii de dezvoltare la fetuşi etc.);
  - neonatal (sindromul Down, sindromul Turner, malformaţiile congenitale izolate şi multiple etc.);
  - postnatal (pilorostenoza, atrezia esofagului, unele malformaţii congenitale de cord, ale SNC etc.).

Manifestările fenotipice ale genei patologice pot apărea la diferite vârste. 25% din patologiile genice şi patologiile cromozomiale se dezvoltă încă în perioada intrauterină. Copilul se naşte cu un complex de caractere patologice.

- Caracterul **ereditar** al patologiei. Bolile genetice pot fi erediare, transmise în succesiunea generaţiilor după tipurile mendeliene (autozomal-dominant, autozomal-recesiv, X-lincat), dar pot fi şi consecinţa unei mutaţii *de novo,* fiind cazuri unice, sporadice în familie.

Prezenţa la pacient a simptomelor specifice sau a asocierii lor permite stabilirea diagnosticului de patologie ereditară sau congenitală. De exemplu, depistarea petelor hiperpigmentate cutanate şi apariţia neurofibroamelor pe traiectul nervilor periferici demonstrează necesitatea investigării cu scop de diagnostic a neurofibromatozei, iar constatarea pseudohipertrofiilor muşchilor gambei la băieţi şi a manifestărilor neurologice progresive sugerează investigarea mai complexă a pacientului în scopul diagnosticării miodistrofiei Duchenne/Becker.

- Caracterul familial al patologiei. Bolile genetice pot fi **familiale**, dar pot fi şi cazuri izolate, unice într-o familie; în plus, nu toate bolile familiale sunt şi genetice (ex., tuberculoza, SIDA, infecţiile TORCH etc.).

Dacă la investigarea familiei se depistează date despre cazuri similare ale patologiei, este necesar un studiu profund pentru diagnosticul diferenţial al patologiei.

- **Caracterul cronic, progredient, recidivant.** Procesul cronic în patologie se dezvoltă ca rezultat al acţiunii permanente a genei mutante. De exemplu: dezvoltarea pneumoniei cronice cu bronşectazii în forma pulmonară a mucoviscidozei. Decurgerea progredientă se evidenţiază în fermentopatii. La copiii care suferă de fenilcetonurie, acumularea produselor de dereglare a metabolismului fenilalaninei duc la apariţia manifestărilor clinice ale patologiei: excitabilitate sporită, accese convulsive, deficienţă mentală progresivă etc.
- **Rezistenţa la metodele tradiţionale de tratament.** Tratamentul patologiei ereditare este eficient numai atunci când este descoperit tratamentul etiologic. Încercările terapiei patologiilor ereditare prin metode tradiţionale au efect temporar sau sunt neefective.

Când trebuie să ne gândim la o patologie genetică?

Prenatal:

- Avortul poate fi datorat unei anomalii cromozomiale, unei tulburări autozomal-recesive letale sau unei noi mutaţii autozomal-dominante.
- Deficitul de creştere intrauterină apare în multe anomalii cromozomiale.
- Oligoamniosul (cantitatea mică de lichid amniotic) poate fi asociat unei malformaţii de tract urinar.
- Polihidroamniosul (cantitatea crescută de lichid amniotic) poate fi asociat unei malformaţii deschise de tub neural şi malformaţii obstructive ale tractului gastrointestinal.

La nou-născut:

- Malformaţiile congenitale unice sau multiple.
- Hipoplazia prenatală poate fi datorată unor anomalii cromozo-

miale, unor factori teratogeni, anomalii placentare, infecţii intrauterine.
- Macrosomia (copilul cu masa corpului anormal crescută la naştere) poate apărea în unele sindroame genetice ca sindromul Beckwith-Wiedemann, fetopatia diabetică.
- Dismorfismul neonatal.
- Hipotonia musculară poate fi semnul unei malformaţiei congenitale din partea SNC, a unui sindrom cromozomial sau a unei tulburări neuromusculare.
- Convulsiile neonatale.
- Ambiguitatea organelor genitale externe.

La sugar şi copilul mic:
- Deficitul creşterii.
- Retard în dezvoltarea psiho-motorie, tulburări neuromusculare.
- Pierderea sau regresia unor achiziţii dobândite.
- Microcefalia.
- Macrocefalia.
- Un model neobişnuit de creştere. Poate fi datorat unor cauze genetice:
  - ✓ un exces global al creşterii este prezent în sindromul Beckwith-Wiedemann;
  - ✓ asimetria membrelor sau hemihipertrofia în sindromul Proteus, asimetria feţei în microsomia hemifacială sau sindromul Goldenhara;
  - ✓ creşterea disproporţionată poate fi prezentă în numeroase tipuri de osteocondrodisplazii şi în anomalii ale ţesutului conjunctiv ca sindromul Marfan.
- Pigmentaţia anormală, difuză sau locală, în neurofibromatoză, albinism.
- Un miros neobişnuit al copilului sau al urinei copilului poate fi datorat unei erori de metabolism ca fenilcetonuria.

În copilărie:
- Retardul mental.
- Tulburările neurodegenerative.
- Anemia cronică.

În adolescență sau la adult:

- Tulburări ale dezvoltării caracterelor sexuale.
- Tulburări neurologice.
- Rinichii polichistici, tip adult.
- Neurofibroame, petele hiperpigmentate „café-au-lait" etc.

1.2. Clasificarea bolilor genetice

La ora actuală, în legătură cu complexitatea naturii patologiilor genetice, există mai multe variante ale clasificării acestora atât din punct de vedere genetic, cât și clinic.

După principiul etiologic, patologiile genetice se clasifică în:

- Boli cromozomiale.
- Boli monogenice.
- Boli cu predispunere ereditară (multifactorială).
- Boli mitocondriale.
- Patologii genetice ale celulelor somatice.

Boli cromozomiale	Anomalii numerice (Aneuploidii)	Trizomii: 21, 18, 13, 45X; 47XXX; 47XXY; 47XYY
	Anomalii structurale Anomalii submicroscopice	Translocații, deleții, duplicații, inversii, ...
Boli monogenice	Autozomal-dominante	Peste 8 000 de boli rare
	Autozomal-recesive	
	X - lincate	
	mitocondriale	
Boli poligenice multifactoriale	Gene majore și minore de susceptibilitate la acțiunea factorilor de mediu	Malformații izolate, comune, schizofrenia, boala coronariană, hipertensiunea esențială, diabetul zaharat etc.

Tema 2. ANOMALII CROMOZOMIALE

Bolile (anomaliile) cromozomiale ocupă un loc deosebit în structura patologiei ereditare umane. Acestea reprezintă un grup enorm de stări patologice ereditare cauzate de anomalii de număr şi de structură ale cromozomilor, care se manifestă fenotipic prin variate dereglări de dezvoltare a organismului. Reieşind din datele experimental-teoretice, se presupune că mai bine de 55% din zigoţii umani poartă aberaţii cromozomiale, majoritatea dintre ele fiind eliminate încă din perioada intrauterină.

La nou-născuţi frecvenţa patologiei cromozomiale constituie aproximativ 0,7-0,8%, iar la nou-născuţii cu anomalii multiple de dezvoltare, frecvenţa bolilor cromozomiale sporeşte până la 40%. Aproximativ 0,3% din mutaţiile cromozomiale revin pe seama patologiei gonozomale şi 0,16% a trizomiilor autozomale, iar patologia structurală constituie 0,24%.

Anomaliile cromozomiale – grup de patologii ereditare, la baza cărora stau mutaţiile genetice. Desfăşurarea normală a gametogenezei conduce la producerea gameţilor echilibraţi genetic, care prin fuzionare formează zigoţi normali: 46,XX sau 46,XY. În anumite condiţii, însă, în timpul meiozei sau mitozei se produc modificări ale materialului genetic al celulelor, care se numesc mutaţii.

Anomaliile cromozomiale sau cromozomice, reprezintă modificări de număr sau de structură ale cromozomilor. Acestea sunt anomalii cantitative ale materialului genetic, deoarece structura genelor nu suferă modificări.

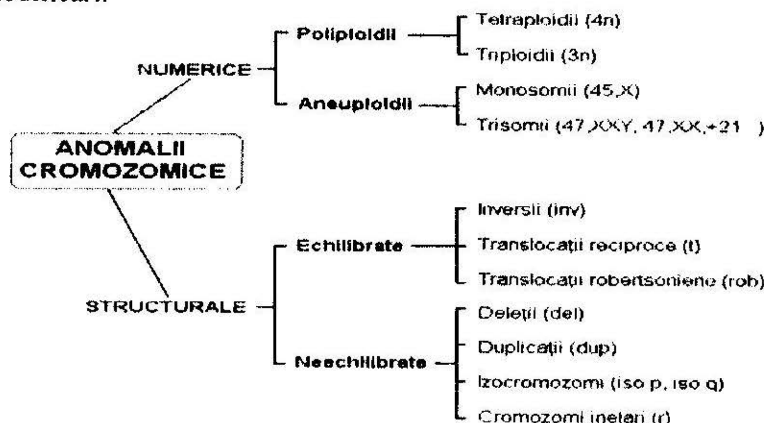


Figura 2.1. **Clasificarea anomaliilor cromozomiale**

Anomaliile cromozomiale sunt cauzate de 2 tipuri de mutaţii:

1. **mutaţiile genomice (anomalii cromozomiale numerice)** – caracterizate prin modificările numărului de cromozomi în garnitură (aneuploidii, poliploidii).

2. **mutaţiile cromozomiale (anomalii cromozomiale structurale)** – constau în modificarea cantitativă a conţinutului genetic al cromozomilor sau în schimbarea poziţiei unor grupe de gene de pe un cromozom pe altul, fără ca structura fină a genelor să suporte modificări.

Etiologia aneuploidiilor

S-a constatat că anomaliile numerice ale cromozomilor (aneuploidiile) rezultă în urma unor erori de distribuţie ale materialului genetic în cursul diviziunii:

1) nondisjuncţie şi **2) întârziere anafazică.**

Nondisjuncţia poate avea loc în timpul meiozei – ***gametogenezei*** – şi în timpul mitozei – ***clivării zigotului***. În timpul gametogenezei, nondisjuncţia poate avea loc la nivelul primei diviziuni (în anafaza meiozei I – ***nondisjuncţie cromozomică***) sau în timpul celei de a doua diviziuni (în anafaza meiozei II – ***nondisjuncţie cromatidiană***), sau mai rar în ambele diviziuni ale meiozei.

Rareori, aneuploidiile derivă dintr-o translocaţie cromozomială echilibrată, existentă la unul dintre părinţi.

Cauzele nondisjuncţiilor sunt încă necunoscute. Nondisjuncţia este un eveniment apărut ***de novo***. Două fenomene au fost corelate cu apariţia nondisjuncţiei: vârsta înaintată a părinţilor în momentul concepţiei şi recombinarea genetică aberantă.

Întârzierea anafazică – rareori, embrionii monosomici pot rezulta datorită pierderii cromozomilor printr-o întârziere anafazică **(lag anafazic)** la nivelul plăcii ecuatoriale. Acest fenomen constă în pierderea unui cromozom dintr-o pereche de cromozomi în timpul anafazei datorită decalajului în viteza de deplasare spre poli a fusului de diviziune sau a imposibilităţii de migrare a cromozomului din planul ecuatorial. Acest cromozom nu se va include în niciun nucleu nou format. Evenimentul menţionat conduce la formarea de gameţi monosomici în proporţie de 50% – dacă are loc în diviziunea I a gametogenezei şi de 25% – dacă se produce în diviziunea II.

Etiologia poliploidiilor – un embrion triploid se poate realiza prin:

- *digenie* – constă în fecundarea unui ovul care nu a expulzat cel de-al doilea globul polar de către un spermatozoid normal. Se realizează un zigot triploid (3n) – 69,XXX sau 69,XXY;
- *diandrie* – constă în fecundarea unui ovul normal de către un spermatozoid diploid. Rezultă zigoţi triploizi (3n) – 69, XXX; 69,XYY;
- *dispermie* – constă în fecundarea unui ovul normal de către doi spermatozoizi. Zigotul rezultat este triploid (3n) – 69,XXY; 69,XYY; 69,XXX.

Constituţii citogenetice poliploide au fost semnalate în embrionii avortaţi, dar în cele mai multe cazuri au fost mozaicuri. Poliploidia la nivelul embrionului este incompatibilă cu dezvoltarea. Feţii poliploizi sunt, de obicei, neviabili.

Tetaploidiile (92,XXXX; 92,XXYY) sunt foarte rare în stare omogenă şi rezultă fie prin fuziunea a două celule diploide, fie prin endoreduplicaţie (replicarea nucleară fără diviziune celulară). Rezultă o celulă tetraploidă (4n), care prin diviziuni consecutive va forma linie celulară anormală alături de o linie celulară normală – poliploidie în mozaic. Celule tetraploide se depistează în culturile celulare din lichidul amniotic, dar apariţia lor este legată de cultivarea îndelungată a acestor celule şi de aceea ele n-au importanţă diagnostică.

Mozaicurile cromozomiale pot apărea prin două mecanisme: eroare mitotică şi corecţia unei aneuploidii omogene.

Clasificarea anomaliilor cromozomiale:

Anomaliile cromozomiale (AC) se pot clasifica în funcţie de:

- *Momentul apariţiei:*
  a) prezente la naştere – **AC constituţionale;**
  b) apărute pe parcursul vieţii – **AC dobândite.**
- *Modificarea materialului genetic:*
  a) **numerice;**
  b) **structurale.**
- tipul cromozomului implicat:
  a) **aneuploidii autozomale;**
  b) **aneuploidii gonozomale.**

➢ numărul celulelor afectate:
   a) **omogene** – în organism este prezentă o singură linie celulară;
   b) **în mozaic (mixoploidiile)** – sunt anomalii cromozomiale caracterizate prin prezența în același organism a două sau mai multe linii celulare cu componente cromozomice diferite.

Particularitățile sindroamelor cromozomiale

1. Dezechilibrul cromozomial (indiferent de geneza sa – mutația cromozomială sau mutația genomică) cauzează dereglări de dezvoltare a organismului.
2. Gradul de exprimare a tulburărilor de dezvoltare este în dependență directă de dezechilibrul cromozomial. Astfel:
   - trisomiile totale sau monosomiile au o repercusiune mai exprimată asupra organismului, comparativ cu cele parțiale și se întâlnesc mult mai rar decât formele mozaice.
   - Anomaliile la nivelul cromozomilor mari dezvoltă manifestări clinice mai grave, comparativ cu cele de la nivelul cromozomilor mici.
   - Lipsa de substrat cromozomial determină apariția unor manifestări clinice mult mai grave decât surplusul acestui material cromozomial.
3. Implicarea în procesul patologic a diverșilor cromozomi este variabilă. Cu cât cromozomul conține mai multă heterocromatină (genetic inactivă), cu atât mai des sunt întâlnite anomalii ale acestui cromozom la nou-născuți. Aceasta explică incidența crescută a trisomiilor totale ale cromozomilor 8, 9, 13, 18, 21, X și Y.
4. Manifestările clinice caracteristice sunt determinate de modificări nesemnificative în segmentul cromozomului implicat. Astfel, tabloul clinic specific al sindromului Down este determinat de trisomia segmentului 21q21, a sindromului Edwards – de trisomia segmentului 18q11, a sindromului „cri du chat" – de lipsa segmentului 5p15.
5. Incidența unor anomalii cromozomiale depinde de vârsta părinților. Femeile care depășesc vârsta de 35–40 de ani au un risc crescut de a naște copii cu trisomii ale cromozomilor 13, 18 și 21; și din contra, tinerele în vârstă de până la 19 ani mai frecvent nasc fetițe cu monosomia X.

6. În familiile unde anterior s-a depistat naşterea unor copii cu anomalii cromozomiale de structură, există un risc crescut de naştere repetată a copiilor cu boli cromozomiale.
7. Manifestările clinice la bolnavii cu sindroame determinate de anomalii de număr ale cromozomilor gonozomali X şi Y sunt mai puţin severe, comparativ cu anomaliile cromozomilor autozomali.

Semnele diagnostice ale sindroamelor cromozomiale pot fi împărţite în 3 grupuri:

I. Semne ce permit presupunerea unei anomalii cromozomiale:
   - retard psihic şi fizic;
   - dismorfism cranio-facial;
   - malformaţii congenitale ale organelor interne.

II. Semne clinice frecvent întâlnite în anumite sindroame. De exemplu:
   - sindr. Edwards – în 90% din cazuri se întâlneşte forma dolicocefalică a craniului şi în 96% – poziţia flexorie a mâinii;
   - sindr. Patau – în 70% din cazuri se constată despicătura buzei şi a palatinului, microftalmia, polichistoza renală, polidactilia etc.

III. Semne patognomonice ale unor anumite sindroame. De exemplu:
   - sindromul deleţiei braţului scurt al cromozomului 5 – se determină plâns caracteristic, asemănător „ţipătului de pisică";
   - sindromul Gruschi – alopecie.

2.1. Anomalii cromozomiale numerice

Se împart, la rândul lor, în două categorii:

1) ***Aneuploidii*** – când numărul de cromozomi nu este multiplu exact al numărului haploid (2n ± 1); (2n ± 2) :

Monosomie – absenţa unui cromozom sau a unei porţiuni de cromozom, de exemplu: sindromul Turner – 45,X;

Trisomie – prezenţa în plus a unui cromozom sau a unei porţiuni de cromozom, de exemplu: sdr. Down – 47,XY, +21; sdr. Klinefellter – 47,XXY ş.a.

2) ***Poliploidii*** – când numărul de cromozomi este un multiplu exact al numărului haploid sau prezenţa în plus faţă de numărul diplod a

celulei somatice normale a mai multor seturi de cromozomi, de ex: **triploidie (3n)** – 69,XXX; 69,XXY; 69,XYY; **tetraploidie (4n)** – 92,XXXX; 92,XXYY.

Particularităţile clinice şi citogenetice ale celor mai frecvente aneuploidii autozomale

Sindromul Dawn – trisomia 21 – 47,XX(XY), +21

a) ***Citogenetică:***

- 92–95% ⇨ trisomii libere omogene (47,XX, +21 sau 47,XY, +21);
- 3–5% ⇨ translocaţii robertsoniene 46,XX(XY), tr(Dq;Gq); 46,XX(XY), tr(Gq;Gq);
- –2% ⇨ mozaicuri 47,XX,+21/ 46,XX.

b) ***Incidenţa:*** **1:700-800;** sex ratio: 3b : 2f

c) ***Factori etiologici:***

- pentru trisomiile libere – vârsta maternă avansată (>35 ani);
- pentru trisomiile în translocaţie – translocaţii echilibrate parentale sau ***de novo***.

d) ***Semne clinice:***

Prenatal: îngroşarea pliului cutanat nucal, higroma chistică, ventriculomegalie moderată, defecte cardiace congenitale, atrezia duodenală cu prezenţa semnului „Double bubble", pieloectazie renală, intestine ecogene, polihidroamnios.

La nou-născuţi:

- masa corpului, talia, perimetrul capului sub medie;
- hipotonie musculară cu hiperlaxitate ligamentară, hiporeflexie, piele plicaturată;
- dismorfism cranio-facial – facies plat.

Aspect general:

- brahicefalie (craniu rotund cu occipitul aplatizat);
- ochii: fante palpebrale orientate în sus şi în afară (mongoloide), epicantus, hipertelorism;
- gura: mică, permanent deschisă, cu limba mare, plicaturată;
- urechi: mici, rotunde, descori asimetrice;
- gât: gros şi scurt;
- membrele superioare: mâinile scurte, late, cu degete scurte, clinodactilie V;

- membrele inferioare: scurte, spaţiul I interdigital larg (la picior);
- dermatoglife: pliu palmar transversal unic, triradius axial t' sau t'', exces de bucle ulnare;
- malformaţii viscerale: cardiace (canal atrio-ventricular, defect septal interventricular, defect septal atrial); gastroenterale (stenoză duodenală, atrezie anală); renale:

La copii – aceleaşi semne; se remarcă retard mental care variază în limitele (IQ=15–70);

- Organele genitale: bărbaţi – criptorhidism, hipospodias, sterilitate; femeile – fertile.

e) ***Prognostic vital:*** 25–30% dintre aceşti copii decedează în primul an de viaţă; 50% – în primii 5 ani; 2–6% supravieţuiesc peste 50 de ani.

Cauze de deces: malformaţii cardiace, gastrointestinale, sensibilitate la infecţii, leucemii acute (limfoblastom).

Sindromul Edwards – trisomia 18 – 47,XX(XY), +18

a) ***Citogenetică:***

- 95% – trisomie liberă omogenă (47,XX, +18 sau 47,XY, +18);
- 5% – mozaicuri: 47,XX(XY), +18/ 46,XX(XY).

b) ***Incidenţa:*** 1: 8 000-10 000; sex ratio – 1b:3f.

c) ***Factori etiologici:*** vârsta mamei gestante (curbă bimodală 25 30 de ani; 40–50 de ani).

d) ***Semne clinice:***

Prenatal: întârziere în creşterea prenatală, mişcări slabe fetale, polihidroamnios, placentă mică, patologie cardiacă congenitală, omfalocel, hidronefroză, malformaţii cranio-faciale (micrognaţie, occipit proeminent – aspect de căpşună, chisturi ale plexurilor coroidale.

La nou-născut:

- masa corpului, talia sub medie; diametrul bifrontal îngust;
- hipotonie musculară ⇨ hipertonus;
- dismorfisme cranio-faciale: facies alungit; dolicocefalie, occipit proeminent;
- ochii: fantele palpebrale scurte, orientate orizontal (antimongoloide), hipertelorism;
- gura: mică, bolta palatină înaltă, micrognaţie;
- urechi: jos înserate, slab lobulate cu partea superioară ascuţită „urechi de faun";

715577
Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie «Nicolae Testemiţanu»
Biblioteca Ştiinţifică Medicală

– nasul: proeminent, lățit la bază;
– gâtul: scurt, cu exces de piele;
– toracele: „în scut", sternul este scurt, centura pelviană îngustă (bazin mic);
– sistemul muscular: hipoplazie generalizată, hipo- și hipertonie musculară;
– membrele superioare: degetele mâinii contractate în mod special – deget. II acoperă deget. III, iar deget. V acoperă deget. IV; clinodactilia și sindactilia deget. IV și V;
– membrele inferioare: calcaneul proeminent cu o curbură spre interior – „picior în piolet";
– malformații viscerale: cardiace (defect septal ventricular, persistența canalului atrial);
gastrointestinal (diverticulul Meckel, atrezie anală, stenoză pilorică); renale (rinichi ectopici, hidronefroză, rinichi „în potcoavă", megaureter);
– SNC: retard psihomotor profund.

e) ***Prognosticul vital:*** decesul survine în primele 6 luni, pentru mozaici – vitalitate mai mare.

f) ***Cauze de deces:*** malformații cardiace, infecții respiratori, asfixie, atrezia anală.

Sindromul Patau – trisomia 13 – 47,XX(XY) + 13

a) ***Citogenetică:***

- 80-85% - trisomie liberă omogenă (47,XX +13 sau 47,XY +13);
- 15% – mozaicuri: 47,XX(XY) +13/ 46,XX(XY);
- rareori – translocație robertsoniană: 46,XX(XY), tr(13q;14q) sau 46,XX(XY), tr(13q;13q).

b) ***Incidența:*** 1: 7000-8000; sex ratio- 1b:1f.

c) ***Factori etiologici:*** vârsta medie a mamelor este de 32,8 ani.

d) ***Semne clinice:***

Prenatal: întârziere în creșterea prenatală cu debut în tr. II de sarcină, polihidroamnios în tr. III, anomalii cardiace congenitale, holoprozencefalie, agenezia corpului calos, labio- și palatoschizis, omfalocel.

La nou-născut:
– masa corpului, talia sub medie;

- hipoplazie prenatală;
- dismorfism cranio-facial;
- craniul: mic (microcefalie), frunte îngustă, occipit proieminent;
- hemangioame pe faţă şi corp;
- ochii: microftalmie, anoftalmie, mai rar ciclopie, coloboma iridiană, opacităţi corneene;
- gura: dispicătură labio-palatină, micrognaţie;
- urechi: jos inserate, diformate;
- nasul: scurt, lăţit la bază;
- gâtul: scurt, cu exces de piele;
- membrele superioare: hexadactilie uni- sau bilaterală, degetele mâinii contractate în mod special – deget. I şi deget. II acoperă deget. III, iar deget. V acoperă deget. IV;
- membrele inferioare: hexadactilie, calcaneul proeminent cu o curbură spre interior – „picior în piolet";
- malformaţii viscerale:
  - cardiace – defect septal ventricular şi atrial, canalul atrial persistent;
  - gastrointestinale – diverticulul Meckel, atrezie anală, stenoză pilorică;
  - renale – rinichi polichistici, hidronefroză, rinichi „în potcoavă", megaureter;
- SNC: dezvoltarea incompletă a creierului anterior (holoprosencefalie), corpul calos poate lipsi, lobii frontali pot fi fuzionaţi; retard mental profund.
- organele genitale: la băieţi – criptorhidism, hipoplazia penisului, la fete – uter bisept, hipoplazie ovariană.

e) ***Prognosticul vital:*** moartea survine în primele 6 luni, cei mai mulţi – în prima lună, cazuri foarte rare de supravieţuire până la 3–5 ani.

f) ***Cauze de deces:*** malformaţii grave ale SNC, malformaţii cardiace, renale.

Trisomia 8 - 47,XX(XY), + 8

a) ***Citogenetică:***
- 15% – trisomie liberă omogenă (47,XX, + 8 sau 47,XY, +8);
- 85% – mozaicuri: 47,XX(XY), + 8/ 46,XX(XY).

b) ***Incidenţa:*** 1: 50000; sex ratio- 5b:2f.

c) ***Factori etiologici:*** vârsta medie a mamelor.

d) ***Semne clinice:***

- masa corpului şi talia – în normă;
- dismorfisme cranio-faciale: faţa pătrată, des asimetrică;
- craniul: mare, fruntea proeminentă;
- ochii: hipertelorism, epicant, ptoză, strabism;
- gura: buza superioară îngroşată şi eversată, bolta palatină ogivală, despicătură palatină;
- urechi: mari, malformate;
- nasul: bulbos, lăţit la bază;
- gâtul: scurt, cu exces de piele;
- torace: lung, plat, umeri şi bazin îngust;
- membrele superioare şi inferioare: lungi cu degete lungi şi rigide, restricţia mişcărilor în articulaţii, clinodactilie;
- malformaţii scheletice: coaste şi vertebre supranunerale, cifoscolioză;
- malformaţii viscerale: cardiace (defect septal ventricular şi atrial, anomalii ale vaselor magistrale);
- gastrointestinal (diverticulul Meckel, atrezie anală, stenoză pilorică); renale (rinichi polichistici, hidronefroză, rinichi „în potcoavă", hidroureter);
- SNC: hidrocefalie, aplazia corpului calos, retard mental de diferite grad, retard motor şi verbal;
- organele genitale: la băieţi – criptorhidism, micropenis, hipospadias;

e) ***Prognosticul vital:*** relativ viabili, cazuri foarte rare de supravețuire până la 10–15 ani.

f) ***Cauze de deces:*** malformaţii grave ale SNC, malformaţii cardiace, renale, leucemie mieloidă acută.

Particularităţile clinice şi citogenetice ale celor mai frecvente aneuploidii gonozomale

Sindromul Turner – monosomia X - 45, X

a) ***Citogenetică:***

- cromatina X – negativă;
- 60% – monosomie omogenă: 45,X;
- 30% – mozaicuri: 45,X/46,XX; 10% – anomalii structurale: 46,Xi(Xq); 46,Xi(Xp); 46,Xr(X); 46,Xdel(Xq); 46,Xdel(Xp).

b) ***Incidența:*** 1:2500 - 5000; sex ratio - 0b :1f.

c) ***Factori etiologici:*** mame tinere.

d) ***Semne clinice:***

Prenatal: întârzicre în creșterea prenatală, higroma chistică, hidrops fetal, pliu cutanat nucal mărit, coarctația de aortă, ventriculomegalie pe stânga.

La nou-născut:

- limfedeme ale extremităților, mai ales al dosului mâinilor și picioarelor, dur, neinflamator;
- talie mică (45 cm), sex feminin;
- pterygium colli, sau gât scurt, cu exces de piele la ceafă;
- mameloane îndepărtate.

La copii, adoliscente:

- hipostatură (sub 150 cm);
- dismorfism cranio-facial – fața triunghiulară;
- ochii: fante palpebrale orientate oblic în jos (antimongoloide), exoftalm, hipertelorism, epicantus, strabism, coloboma;
- gura: bolta palatină înaltă, micrognație;
- urechi: jos înserate, dismorfice;
- nasul: proeminent, lățit la bază;
- gâtul: scurt, lat, palmat (pterygium coli), părul jos înserat la ceafă;
- toracele: lat, în formă de „pâlnie", „scut", hipertelorismul mameloanelor;
- malformații scheletice: anomalii ale coastelor, oaselor tubulare lungi, osteoporoză, lordoză, scolioză;
- sistemul muscular: hipoplazie generalizată, hipo- și hipertonie musculară;
- membrele superioare: „cubitus valgus", clinodactilia și sindactilia deget. IV și deget. V, scurtarea metacarpienelor deget. IV și deget. V, unghiile hipoplazice, convexe;
- membrele inferioare: deformația de tip „X" a genunchilor;
- malformații viscerale: cardiace (defect septal ventricular, coarctația aortei, tetralogia Fallot); gastrointestinal (teleangiectazii intestinale, stenoză pilorică): renale (rinichi ectopic, rinichi „în potcoavă");
- SNC: intelectul în limitele normei, ușor scăzut;

- organele genitale: trompele şi uterul – hipoplazice, amenoree primară – ovare lipsite de celule germinale (benzi fibroase), pilozitatea axială şi pubiană redusă; sterilitate (99%).

e) ***Prognosticul vital:*** depinde de gravitatea malformaţiilor.

Sindromul Klinefelter - 47,XXY

a) ***Citogenetică:***

- cromatina de sex X – pozitivă;
- 80 % – 47,XXY;
- 10% – mozaicuri: 47,XXY/ 46,XY;
- 10% – alte variante: 48,XXXY, 48,XXYY, 49,XXXXY.

b) ***Incidenţa:*** 1:500-1000;

c) ***Factori etiologici:*** vârsta avansată a mamelor.

d) ***Semne clinice:***

Prenatal: întârziere în creşterea prenatală, polihidroamnios.

La nou-născut: greu de depistat.

Postpubertar:

- talia depăşeşte înălţimea medie normală;
- dismorfism cranio-facial – brahicefalie; părul jos înserat la ceafă;
- urechi: uşor deformate;
- trunchiul: centura pelviană lăţită, ţesutul adipos cu repartizare caracteristică feminină, ginecomastie;
- membrele superioare şi inferioare: lungi, disproporţionate cu trunchiul, hipotrofie musculară;
- pilozităţile faciale şi pubiene cu repartizare feminină, vocea infantilă;
- organele genitale: hipoplazia testiculelor şi a penisului, azoospermie, oligospermie, sterilitate;
- dezvoltarea intelectuală: 75% din cazuri cu 47,XXY – inteligenţă normală, în rest diferite grade de retard mental, epilepsie, tulburări de comportament;

e) ***Prognosticul vital:*** este pozitiv.

f) ***Tratament:*** Sterilitatea este incurabilă, terapia cu androgeni facilitează dezvoltarea caracterelor sexuale secundare.

2.2. Anomalii cromozomiale de structură

Se clasifică în funcție de efectul fenotipic și în funcție de mecanismul de producere în:

I. **Echilibrate** (nu modifică fenotipul normal), care la rândul lor se divizează în:

Inversie (inv) – este cauzată de prezența a două rupturi și urmată de rotația de 180° a fragmentului intercalar. Inversiunile pot fi de două tipuri:

a) *inver. ie paracentrică* - rupturile au loc de o singură parte a centromerului, deci se găsesc pe un singur braț cromozomial. De exemplu: 46,XY, inv(6)(p12;p23);

b) *inversie pericentrică* – include și centromerul, deoarece cele două rupturi sunt localizate pe de o parte și de alta a lui. De exemplu: 46,XY, inv(6)(p12;q22).

Inversiile nu determină modificări cantitative în genom, ele schimbă ordinea genelor în segmentele inversate. Inversia nu are repercusiuni fenotipice, dar se presupune că perturbă împerecherea omologilor în meioză, când se formează o buclă în regiunea inversiei. Consecințele inversiilor sunt diferite și depind de tipul ei: în inversiile paracentrice se formează gameții anormali, care concep zigoți neviabili; în inversiile pericentrice se produc duplicații și deleții. Deci, inversiile afectează serios fertilitatea.

Translocație **(t)** – schimbarea poziției unui fragment cromozomial în același cromozom (translocație simplă), transferarea unui fragment cromozomial pe alt cromozom (inserție – translocație neechilibrată) ori schimbul de material genetic între doi comozomi omologi sau neomologi (translocație reciprocă).

Translocație simplă – transpoziție – este cauzată de prezența a trei rupturi, care permit translocarea cu sau fără inversarea fragmentului situat între două puncte de ruptură, în spațiul format de cea de a treia ruptură, situată în același cromozom. De exemplu: 46,XY, dir ins(7) (p13;q21;q31).

Translocație reciprocă (rcp) – are loc un schimb reciproc de segmente, care pot fi egale sau inegale, cauzate de două rupturi în cromozomii neomologi. În astfel de cazuri, indivizii purtători de o asemenea aberație nu prezintă tulburări clinice și au fenotip normal, deoarece complexul cromozomial este echilibrat, conținutul genetic rămânând practic intact. Dar în meioză la asemenea indivizi se pot produce gameți anor-

mali, există un risc de 50% pentru urmaşii lor de a prezenta în cariotip o monosomie parţială sau o trisomie parţială, un risc de 25% de a avea copii cu o translocaţie şi o şansă de 25% de a avea copii normali. De exemplu: 46,XX, t (18;22)(q22,q13);

Translocaţia robertsoniană (t rob) – are loc în urma fuziunii centrice a doi cromozomi acrocentrici (cromozomii 13, 14, 15, 21, 22) din care rezultă un cromozom metacentric în cazul translocaţiei braţelor mari ale cromozomilor din grupa D/D sau G/G şi un submetacentric în cazul translocaţiei D/G. Rezultatul este un cariotip cu 45 de cromozomi, inclusiv cromozomul translocat. Pierderea braţelor scurte nu acţionează asupra fenotipului şi nu provoacă careva modificări clinice, deoarece pierderea de material genetic este foarte redusă, fiindcă braţele scurte sunt bogate în heterocromatină. De exemplu: 45,XX, t(13;14)(p11;q11).

II. **Neechilibrate** (produc fenotipuri anormale) şi care se grupează în:

Deleţie (del) – pierderea unei porţiuni de cromozom, care la rândul lor se divizează în:

a) *deleţie terminală* – are loc o singură ruptură în regiunea terminală a braţului cromozomului cu pierderea fragmentului terminal. De exemplu: 46,XX, del(5) (p15.1→pter);

b) *deleţie interstiţială* – au loc două rupturi de aceeaşi parte a centromerului. Fragmentul acentric cuprins între rupturi se pierde, iar extremităţile se reunesc. O altă cauză poate fi crossing-over-ul inegal între cromozomii omologi. De exemplu: 46,XX,del(15)(q11;q13).

Duplicaţie (dup), duplicarea unui fragment de cromozom – are loc în urma unor rupturi cromozomiale, urmate de încorporarea fragmentului respectiv la cromozomul omolog, astfel dublând un număr oarecare de gene. Duplicaţiile pot fi de două tipuri:

a) *duplicaţie în tandem directă* – urmează ordinea normală a genelor. De exemplu: 46,XY, dup(17)(p11; p13);

b) *duplicaţie în tandem inversă* – fragmentul anexat suportă o rotaţie de 180°, conducând la o ordine inversă a genelor numită ***polindrom.*** De exemplu: 46,XY,inv dup(2)(p23;p14).

Duplicaţiile pot rezulta în urma unui crossing-over inegal între cromozomii omologi sau în urma unei translocaţii sau inversii. Duplicaţiile au urmări mai puţin grave decât deleţiile.

Cromozom inelar (r) – dacă cele două rupturi au loc de ambele părţi ale centromerului, se formează cromozom în inel. Fragmentele termina-

le, lipsite de centromer (acentrice), se pierd, iar extremităţile terminale se reunesc, formând cromozomi inelari. Cromozomii inelari sunt instabili în cursul meiozei, în anafază rezultă cromozomi cu duplicaţii şi deleţii. De exemplu: 46,XX, r (10)(p11→q22); 46,XX, r (14)(p13;q31).

Cromozomi dicentrici (dic) – rezultă prin îndepărtarea telomerilor de la doi sau mai mulţi cromozomi, aceştia pot fuziona prin extremităţile lor, formând structuri dicentrice, tricentrice, care sunt instabile în meioză şi pot genera deleţii şi duplicaţii. De exemplu: 46,X, dic(Y)(q12).

Izocromozomii (i) – rezultă în urma unei diviziuni anormale a centromerului (clivare transversală) şi care după replicare duce la formarea unor cromozomi metacentrici ale căror braţe au un conţinut genetic echivalent, conţinând aceleaşi gene. În genetica medicală sunt bine cunoscuţi izocromozomii X, care reprezintă suportul citogenetic în unele cazuri de sindrom Turner, aproape 15% din aceşti pacienţii conţin i(Xq) pur sau în mozaic. De exemplu: 46,Xi(X).

Inserţie (ins) – prezintă translocaţii nereciproce ce rezultă, atunci când fragmentul cromozomic este inserat în alt cromozom neomolog. Inserţiile sunt relativ rare pentru că cer prezenţa a trei puncte de ruptură. De exemplu: 46,XX, ins (2;3)(p13;q11q31); 46,XY, ins(17;15)(p12;q21q23).

Particularităţile clinice şi citogenetice a celor mai recunoscute patologii cromozomiale structurale

Sindromul Wolf-Hirschorn – 46,XX(XY), 4p-

a) ***Citogenetică:***

- 80% 46, XX(XY), del(4)(p16⇨ pter);
- 10–15% ⇨ translocaţii 46,XX(XY), tr(4;C); 46,XX(XY), tr(4;G);
- 5% ⇨ cromozom în inel 46,XX(XY), r(4).

b) ***Incidenţa:*** 1:100000; sex ratio 1b: 1f.

c) ***Semne clinice:***

La nou-născuţi:

- masa corpului, talia, perimetrul capului sub medie;
- hipotonie şi hipotrofie musculară;
- dismorfism cranio-facial – faţa rotundă în formă de „lună";
- craniul: mic (microcefalie), craniu asimetric, dolicocefalie.

Aspect general:

- ochii: epicantus, hipertelorism, strabism, fantele palpebrale scurte, orientate orizontal (antimongoloide), atrofia nervilor optici;

- gura: mică cu unghiul lăsat în jos, micrognație, filtrul scurt; dispicătură labio-palatină;
- nasul: proeminent, în formă de cioc;
- urechi: clăpăuge, jos inserate, slab lobulate;
- gât: subțire și scurt;
- trunchiul: lung, anomalii ale coastelor, lordoză, scolioză;
- membrele superioare: subțiri, scurte, palmele late cu degete scurte, clinodactilie V;
- membrele inferioare: „picior în piolet", deformarea calcaneului;
- dermatoglife: pliu palmar transversal unic, triradius axial t' sau t'', exces de bucle ulnare;
- malformații viscerale: cardiace (canal atrio-ventricular, defect septal interventricular, defect septal interatrial); gastroenterale (stenoză duodenală, atrezie anală); renale (hipoplazie, polichistoză);
- SNC: hidrocefalie, retard mental profund (idioție, imbecilitate), retard motor și verbal pronunțat;
- organe genitale: la bărbați – criptorhidism, hipospodias; la femei – aplazia uterului.

d) ***Prognostic vital:*** majoritatea mor în primul an de viață; cazuri solitare supraviețuesc până la 20–25 de ani;

e) ***Cauze de deces:*** malformații cardiace, gastrointestinale, renale.

Sindromul „Țipătului de pisică" – 46,XX(XY), 5p-

a) ***Citogenetică:***

- 80% ⇨ 46, XX(XY), del(5)(p15.1⇨ pter);
- 10–15%⇨ translocații 46,XX(XY), tr(5;C); 46,XX(XY), tr(5;G);
- 5–10% ⇨ cromozom în inel 46,XX(XY), r(5).

b) ***Incidența:*** **1:50 000;** sex ratio: b < f.

c) ***Semne clinice***

La nou-născuți:

- masa corpului, talia, perimetrul capului sub medie;
- plâns specific (mieunat de pisică);
- hipotonie și hipotrofie musculară;
- dismorfism cranio-facial: fața rotundă în formă de „lună", față asimetrică;
- craniul: mic (microcefalie), craniu asimetric, dolicocefalie.

Aspect general:

- ochi: exoftalm, microftalmie, epicantus, hipertelorism, coloboma iridisului, strabism;
- gura: palatin înalt, micrognaţie, anomalii a muşcăturii;
- nasul: plat;
- urechi: jos inserate, slab lobulate, deformate;
- gât: scurt, anomalii ale faringelui (îngustarea, micşorarea, cartilage moi);
- trunchiul: hernii inhinale;
- membrele superioare: subţiri, degetele mâinii contractate în mod special, palmele scurte, late cu degete scurte, clinodactilie V;
- membrele inferioare: „picior în piolet", picior plat, sindactilie;
- dermatoglife: pliu palmar transversal unic, triradius axial t′ sau t″, exces de bucle ulnare;
- malformaţii viscerale: cardiace (canal atrio-ventricular, defect septal interventricular, defect septal interatrial); gastroenterale (stenoză duodenală, atrezie anală); renale (hipoplazie, polichistoză);
- SNC: atrofia difuză a creierului, atrofia cerebelului, hidrocefalie, retard mental profund (idioţie, imbecilitate), retard motor şi verbal pronunţat;
- organele genitale: la bărbaţi – criptorhidism, hipospodias; la femei – aplazia uterului.

d) ***Prognostic vital:*** majoritatea mor în primii ani de viaţă; 10% din cazuri supraveţuesc până la 10 ani, au fost descrise cazuri unicale de supraveţuire până la 50 de ani.

e) ***Cauze de deces:*** malformaţii cardiace, gastrointestinale, renale.

Consecinţele anomaliilor cromozomiale

Consecinţele anomalilor cromozomiale depind de tipul anomaliei şi de gradul dezechilibrului **genic.** Anomaliile cromozomiale neechilibrate (aneuploidiile, poliploidiile, anomaliile de stuctură neechilibrate) sunt modificări cantitative de dozaj ale materalului genetic cu consecinţe grave asupra fenotipului individului şi determină diferite **sindroame cromozomiale.** Anomaliile cromozomiale echilibrate modifică doar poziţia genelor în cromozomi, fără consecinţe fenotipice, dar cu consecinţe nefaste pentru reproducere (sterilitate, infertilitate, nou-născuţi morţi, nou-născuţi vii cu anomalii cromozomiale).

Indicații pentru investigații citogenetice

În caz de suspecție a unei anomalii cromozomiale, unor cercetări citogenetice vor fi expuse următoarele categorii de persoane:

1. Bolnavii cu retard mental și care prezintă concomitent diverse malformații congenitale multiple și stigme disembriogenetice.
2. Femei care au avut avorturi spontane repetate în anamneză, cazuri de nou-născuți morți sau copii născuți cu malformații congenitale multiple (MCM).
3. Părinții copiilor decedați, dacă la copii s-au depistat MCM sau sindroame cromozomiale.
4. Bolnavi cu malformații congenitale multiple și anomalii congenitale minore.
5. Frații și surorile (sibșii) probandului și alte rude de vârstă reproductivă, în cazul depistării la proband a unei anomalii de structură, iar la părinții probandului – translocație echilibrată.
6. Retard în dezvoltarea sexuală, disgenezia gonadelor, amenoree, sterilitate primară.
7. Cazuri familiare de sindroame cromozomiale.

2.3. Sindroame submicroscopice (microcitogenetice)

Sindroamele submicroscopice reprezintă un grup de sindroame caracterizate prin deleții neînsemnate sau duplicațiile unor fragmente de cromozomi strict delimitate.

Acestea se mai numesc și sindroame microdeleționale și microduplicaționale.

Etiologia sindromelor microcitogenetice încă nu este cert stabilită. Nu este clar stabilit ce stă la baza dezvoltării acestor sindroame – lipsa genei structurale sau a unui segment mai lung care include o genă concretă.

Natura ***manifestărilor clinice*** ale sindroamelor submicroscopice este polimorfă.

Clinica unor sindroame microdeleționale este determinată nu doar de deleția propriu-zisă, ci și de manifestările imprinting-ului cromozomial și de disomiile uniparentale.

Caracteristici generale ale unor sindroame submicroscopice

Sindromul	Segmentul de cromozom implicat	Manifestările clinice principale
Sindr. Langher-Ghideon (S. triho-rino-falangeal)	del (8q-23 q24)	Dismorfism cranio-facial, exostoze multiple, talie joasă, urechi mari deformate, clino-brahidactilie, retard mental moderat.
Sindr. Prader-Willi	del (15q-11 – q12) (în cromozomul patern)	Obezitate, dismorfism cranio-facial, hipotonie, hipogonadism, retard mental, mâini şi picioare mici.
Sindr. Angelman	del (15q-11 – q12) (în cromozomul matern)	Facies neobişnuit, microcefalie, ataxie, hipotonie, epilepsie, paroxisme de râs, lipsa vorbirii.
Sindr. Beckwit-Widemanne	dup(11p-p15)	Hernia funiculului ombilical, macroglosie, gigantism, hipoglicemie, macrocefalie, malformaţii congenitale ale organelor interne.
Sindr. Di George	22q-11	Convulsii (hipocalcemice), aplazia sau hipoplazia timusului, dismorfism cranio-facial, malformaţii congenitale de cord.
Sindr. Rubinstein-Taybi	16p-13.3	Retard psihic şi fizic, degetul I la mâini şi picioare scurt şi lat, hipertelorism, facies caracteristic cu nas lung ca „cârligul", fante palpebrale antimongoloide, craniu brahimicrocefalic.

Majoritatea sindroamelor microcitogenetice au o incidenţă mică (1 la 50 000 – 100 000 nou-născuţi).

Tabloul clinic al acestor sindroame este specific, dar variază semnificativ în funcţie de lungimea segmentului deleţionat sau duplicat, precum şi de originea paternă sau maternă a cromozomului.

Fenomenul imprintingului la nivel cromozomic, determinat de originea microanomaliei moştenite de la unul dintre părinţi, a făcut posibil, prin metode molecular-citogenetice, diferenţierea şi stabilirea etiologiei

celor două sindroame ce se deosebesc clinic – sindr. Prader-Willi şi Angelman. În ambele cazuri se constată o microdeleţie a cromozomului 15 (segmentul q11 – q12). Aceste sindroame sunt cauzate de disomiile uniparentale.

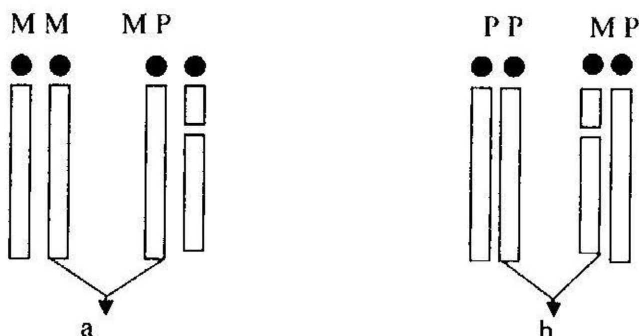


Figura 2.2. **Etiologia sindroamelor Prader-Willi (a) şi Angelman (b) (imprinting şi disomia uniparentală).**

Disomia cromozomului matern cauzează sindromul Prader-Willi (deoarece lipseşte segmentul q11 – q12 de origine paternă), similar deleţia acestui segment în cromozomul patern în disomia heteroparentală. În cazul sindromului Angelman situaţia este inversă.

Sindromul Langer-Gideon (sindromul triho-rhino-falangeal, tip I) Descris pentru prima dată de A. Gedeon în a. 1966.

Manifestări clinice caracteristice:

- Facies caracteristic: – nas lung, în formă de „pară",
  - filtrul lung (distanţa cuprinsă între nas şi buza superioară);
  - sprâncene late şi rare;
  - gura mică cu buze subţiri.
- Părul: subţire, fragil.
- Falangele degetelor: deformate.

Deformarea falangelor se constată mai tardiv, deseori în deceniul doi de viaţă. Mâinile devin late, degetele scurte, care ulterior se deformează lateral, articulaţiile interfalangiene se îngroaşă.

Alte manifestări şi anomalii:
- scurtarea oaselor metacarpiene, scolioză, lordoză, luciu caracteristic de „perlă" a ojei unghiale;
- retard fizic;
- deficienţă mentală de diferit grad.

Roentghenologic: – lungime diferită a falangelor degetelor;
– epifize triunghiulare;
– sinostoză timpurie a zonelor de creştere.

Sindromul triho-rhino-falangeal, tip II

Sinonime: sindromul Langer-Gideon.

Se deosebeşte de sindromul triho-rhino-falangeal, tip I, deşi atinge în procesul patologic aceleaşi structuri.

Manifestări clinice caracteristice:
- Faciesul:
  - nasul lung, dar lat şi cu o tăietură caracteristică a nărilor;
  - gura mare, cu buza superioară subţire, uneori macrostomie;
  - filtrul lung, proeminent, mandibula mică, micrognatie.
  - sprâncene late şi rare;
  - palatinul înalt, arcuit,defecte de poziţie a dinţilor.
- Anomalii de configurare a corpului: cutie toracică în formă de „butoi", scolioză, cifoză, scapule alate.
- Falangele degetelor: deformate, chiar de la naştere.
- Gambe caracteristice: pline, păstoase şi uşor deformate, bazinul înalt şi lat;

Alte manifestări şi anomalii:
- microftalmie, strabism, ptoză, coloboma irisului.
- retard mental şi fizic, rareori pareze ale n. abducens.
- exostoze (după 3 ani).

Sindromul Beckwith-Wiedeman

Sinonime: sindromul macroglosiei, gigantismului, exomfalosului.

Sindomul a fost descris pentru prima dată de J. Beckwith în a. 1963 la un nou-născut care prezenta hipoglicemie însoţită de un şir de modificări somatice.

Incidenţa – 1 la 12 000 de nou-născuţi.

Manifestările clinice caracteristice:

1. Hernie ombilicală (omfalocele) -- uneori atinge dimensiunile unui cap de copil.
2. Macroglosia – simptom foarte caracteristic, depistat la orice vârstă şi întâlnit în 95% din cazuri.
3. Gigantismul general, uneori a unei jumătăţi a corpului sau ale organelor interne, care se depistează de la naştere.
4. Osificarea precoce constituie unul dintre simptomele timpurii ale afecţiunii.

Alte simptome şi anomalii:

- Din partea organelor interne: hepatomegalie, splenomegalie, malformaţii congenitale de cord, hernie diafragmală.
- Mai tardiv: neuroblastome, hepatoblastome.
- Hiperplazia aparatului insular al pancreasului ce cauzează hiperinsulinemie.
- Retard mental (în 12% din cazuri).

Sindromul Rubinstein-Taybi

Sinonime: sindromul degetului I al mâinilor şi picioarelor lat cu anomalii faciale.

A fost descris primar în a. 1963 la 7 copii cu retard mental.

Incidenţa – 1 : 25 000 – 30 000 de nou-născuţi.

Manifestările clinice:

- Retard psihic şi fizic.
- Degetul I la mâini şi picioare scurt şi lat.
- Facies caracteristic: – nasul lung în formă de „cârlig";
  - fante palpebrale antimongoloide, hipertelorism;
  - mandibula superioară nedezvoltată;
  - craniu brahimicrocefalic;
  - palatinul înalt, uneori despicătura palatinului şi buzei.
- Sindactilie sau polidactilie.
- Modificări cutanate: hipertrihoză, hemangioame, depigmentări ale pielii.
- Diverse malformaţii congenitale: de cord, ale sistemului urinar, sistemului digestiv.
- Afecţiuni oculare: cataractă, colaboma irisului, nistagm, glaucom, strabism etc.

Roentghenologic: – scurtarea oaselor tubulare, lărgirea falangelor terminale, rămânere în osificare; precum şi: microcefalie, simptome de hidrocefalie.

2.4. Anomalii de dezvoltare

Malformaţiile congenitale sunt considerate stări patologice, caracterizate prin abateri de la dezvoltarea embrionară normală, însoţite de defecte morfologice ale unui organ, ale unei părţi din organ sau a unui sistem de organe, ce cauzează tulburarea funcţiei organului sau a întregului organism. Dezvoltarea intrauterină la făt parcurge mai multe etape, iar apariţia malformaţiilor congenitale include nu doar perioadele critice ale organogenezei, dar şi morfogeneza propriu-zisă. Totodată, dezvoltarea şi apariţia anomaliilor la făt este influenţată de factori de risc ce acţionează în perioada preconcepţională. Este cunoscut faptul, că carenţa anumitor vitamine, microelemente, aportul insuficient de acid folic, fier, iod conduc la apariţia anomaliilor de dezvoltare la făt.

Clasificarea anomaliilor congenitale potrivit criteriului structural:

1. **Malformaţia** – este un defect morfologic al unui organ, a unei părţi de organ sau unei regiuni mai mari de organism, care rezultă dintr-o anomalie intrinsecă a dezvoltării, prezentă de la debutul embriogenezei. Toate malformaţiile sunt congenitale, prezente la naştere, iar în 85% din cazuri pot fi diagnosticate la naştere.

2. **Disrupţia** – este un defect morfologic al unui organ, a unei părţi de organ sau unei regiuni mai mari de organism, care rezultă din interferenţa extrinsecă anormală cu un proces de dezvoltare original normal. Factorii care determină disrupţia – factorii *teratogeni,* sunt agenţi de mediu ce acţionează în perioada embrională sau fetală, determinând o alterare permanentă a structurii sau funcţiei organismului. Teratogenii acţionează în perioadele cele mai vulnerabile ale dezvoltării embriofetale.

3. **Deformaţia** – este o anomalie de formă sau poziţie a unei părţi din organism, care se produce prin forţe mecanice anormale: anomalii sau tumori uterine, oligohidramnios, feţi multipli ş.a. Exemple de deformaţii: piciorul strâmb congenital, craniostenoză, torticolis.

4. **Displazia** – este o anomalie morfologică care se produce prin organizarea anormală a celulelor într-un ţesut sau în mai multe ţesuturi,

consecință a unei dishistogeneze. Exemple: hemangioamele, nevii pigmentari, fibroamele, polipii.

5. **Secvența** – este o asociere de anomalii care derivă dintr-un defect inițial singur, de la care apar apoi în cascadă anomalii morfologice sau funcționale. Exemple: secvența mielomeningocel: primară este spina bifida, care angajează, în cascadă, hidrocefalia, paralizii ale membrelor, picior strâmb.

Tema 3. BOLILE EREDITARE MONOGENICE

Ereditatea monogenică sau mendeliană

Caracter „mendelian" sau „monogenic" se numește caracterul (trăsătură, fenotip), normal sau patologic, determinat de o singură pereche de gene alele situate pe același locus al unei perechi de cromozomi omologi.

Ereditatea mendeliană sau monogenică este acea formă de ereditate, în care transmiterea caracterelor de la părinți la descendenți se poate explica prin existența unor **determinanți ereditari**, numiți **gene**, transmitere ce se face conform principiilor descoperite de Mendel.

În cei doi cromozomi omologi, unul matern și celălalt patern, pe același locus, se găsesc gene care controlează același caracter. Când cele 2 gene de pe cei 2 cromozomi omologi sunt identice, individul este homozigot pentru gena dată; când cele 2 alele sunt diferite, individul este heterozigot pentru gena respectivă.

Gena care se exprimă fenotipic atât în stare homozigotă, cât și în stare heterozigotă se numește dominantă; gena care se manifestă numai în stare homozigotă se numește recesivă.

Criteriile eredității mendeliene

Sunt 2 criterii după care se clasifică modelele de ereditate mendeliană:

1. Tipul de cromozomi pe care este situată gena:
   - autozomal (gena situată pe una din cele 22 perechi de autozomi);
   - gonozomal (gena situată pe unul din cei 2 cromozomi sexuali); acest tip de ereditate se referă cu deosebire la cromozomul X și se numește X-linkat („legat" de X), deoarece cromozomul Y are un număr foarte redus de gene care exprimă caractere somatice.
2. Tipul de exprimare fenotipică a genei:
   - dominant;
   - recesiv.

În funcție de aceste criterii există 5 modele de ereditate monogenică:

I. Ereditate autozomal-dominantă (AD)
II. Ereditate autozomal-recesivă (AR)

III. Ereditate X-linkată dominantă (XD)
IV. Ereditate X-linkată recesivă (XR)
V. Ereditate Y-lincată (holandrică)

Tipurile de tansmitere. Legităţile de bază ale transmiterii ereditare.

Orice organism cu reproducere sexuată are două alele pentru fiecare caracter elementar. Această pereche de alele ocupă aceeaşi poziţie pe cromozomii omologi, unul şi acelaşi locus. Astfel, pe cei doi cromozomi omologi, dintre care unul este de origine maternă şi altul – paternă, se localizează gena care controlează un caracter anumit. Gena poate fi localizată în cromozomii autozomi şi gonozomi, ea poate fi dominantă sau recesivă. Astfel, există două moduri de transmitere a caracterelor, de fapt două tipuri de transmitere a genelor: autozomal şi cuplat cu sexul.

Alele dominante se notează „A", iar cele recesive „a". În populaţie sunt prezente trei tipuri de genotipuri: „AA", „Aa" şi „aa". Primul genotip este homozigot după alela dominantă, al doilea – heterozigot, iar ultimul – homozigot după alela recesivă. Purtătorii genotipului „AA" formează numai gameţi „A", purtătorii genotipului „Aa" formează 50% de gameţi „A" şi 50% de gameţi „a", homozigoţii „aa" formează numai gameţi „a".

Vom examina două tipuri de bază ale transmiterii ereditare: ereditatea autozomală şi ereditatea gonozomală (cuplată cu sexul).

Ereditatea autozomală

Ereditatea autozomală este acel tip de ereditate care se transmite prin gene situate pe autozomi.

I. ***Ereditatea autozomal-dominantă (AD).***

- ambele sexe sunt la fel de frecvent afectate;
- caracterul AD se transmite de la o generaţie la altă, fiind caracteristică continuitatea;
- manifestarea clinică a bolii poate apărea în orice perioadă a vieţii;
- un individ afectat are cel puţin un părinte afectat;
- persoana sănătoasă nu transmite patologia copilului său cu următoarele excepţii: mutaţia *de novo* şi penetranţa incompletă;
- riscul de recurenţă este 50% pentru fiecare dintre descendenţi în familia cu unul din părinţi afectat;

- trăsătura autozomal-dominantă este independentă de sex;
- exemple: anomalii ale degetelor: brahidactilia, clinodactilia, ectrodactilia, polidactilia; acondroplazia, boala exostozelor multiple; sindromul Marfan; neurofibromatoza; osteogeneza etc.

Deosebiri:

- penetranța incompletă;
- expresivitatea variabilă;
- apariția spontană;
- transmiterea limitată cu sex.

Penetranța se definește ca frecvența, exprimată în procente, cu care se exprimă un genotip particular detectabil la heterozigoți.

Penetranța completă (100%) este atunci când toți purtătorii unui genotip particular manifestă fenotipic trăsătura, prin urmare, toți homozigoții în ereditatea recesivă și toți heterozigoții în ereditatea dominantă prezintă fenotipul respectiv.

Penetranța incompletă sau penetranța redusă este atunci când o categorie de indivizi cu un genotip particular nu pot să exprime fenotipic trăsătura.

Expresivitatea variabilă este gradul de realizare fenotipică a unei mutații, este intensitatea manifestărilor clinice ale unei boli date.

II. ***Ereditatea autozomal-recesivă.***

- un individ afectat are ambii părinți sănătoși clinic;
- tulburarea apare într-o singură generație;
- trăsătura este independentă de sex;
- sunt boli mai severe decât cele autozomal-dominante;
- consangvinitatea crește frecvența patologiei, multe trăsături recesive sunt descoperite în populații izolate;
- riscul de recurența este 25% pentru fiecare dintre descendenți în familia cu doi părinți purtători heterozigoți;
- exemple: fenilcetonuria, albinismul, galactozemia, mucoviscidoza, hemoglobinopatiile, ihtioza.

Ereditatea gonosomală

Din punct de vedere genetic, cromozomul X conține, pe lângă gena diferențierii sexuale, cca 2 500–3 000 de gene pentru trăsături somatice,

în timp ce cromozomul Y conține, pe lângă gena diferențierii sexuale, foarte puține gene somatice.

Mutațiile pe cromozomul X se manifestă diferit la cele 2 sexe.

La fetițe, cu 2 cromozomi X omologi, o mutație își manifestă efectul în funcție de natura alelei, dominantă sau recesivă, exact ca în transmiterea autozomal-dominantă sau recesivă; la băieți, cu un singur cromozom X, orice mutație pe acest cromozom își manifestă efectul fenotipic, indiferent dacă gena este dominantă sau recesivă, deoarece cromozomul Y nu are genele omoloage cromozomului X.

III. ***Ereditatea X-lincată dominantă***

1. Un individ afectat are cel puțin un părinte afectat.
2. Transmiterea se efectuează de la o generație la alta prin continuitate.
3. Tatăl afectat transmite mutația tuturor fiicelor sale și ele vor fi afectate.
4. Mama afectată are 50% din băieți și 50% din fete afectați.
5. Riscul de recurență este dependent de sexul părintelui afectat.

Exemple: rahitismul vitaminei-D rezistent (hipofosfatemia familială); sindromul oro-facio-digital, incontinentia pigmenti, sindromul Goltz etc.

IV. ***Ereditatea X-lincată recesivă***

1. Femeile sunt, de regulă, heterozigote, purtătoare;
2. Afecțiunea se manifestă la băieții care moștenesc gena recesivă X-lincată, în doză unică; fenomenul poartă denumirea de hemizigoție; este o formă particulară de „heterozigoție" la băieți, atunci când alela mutantă este localizată pe cromozomul X, fără a avea o alelă corespondentă pe cromozomul Y.
3. Băieții afectați sunt totdeauna fiii unor mame purtătoare sau afectate.
4. Transmiterea se face prin discontinuitate, se „sar" generații.
5. Femeile afectate provin din tată afectat căsătorit cu femei purtătoare sau afectate.

V. ***Ereditatea Y-lincată (holandrică)***

1. Este foarte rară.
2. Există câteva caractere somatice legate de cromozomul Y.

Exemple: hipertrihoza urechilor, unele forme de alopecie.

3. Tipul obişnuit de căsătorie este între tatăl afectat şi mama normală.
4. Este caracteristică „continuitatea în generaţii".
5. Sunt afectaţi doar băieţii.
6. bărbatul afectat are toţi feciorii afectaţi şi fiicele normale.

Urmărirea transmiterii caracterului normal sau patologic în succesiunea generaţiilor, se realizează utilizând datele anchetei familiale sau istoricul familial şi alcătuirea arborelui genealogic sau pedigree-ul probandului.

Criterii de alcătuire şi interpretare a arborelui genealogic sau pedigree-ului:

1. Aprecierea modului de transmitere a caracterului ereditar sau a patologiei: 50% din trăsăturile curent descrise sunt moştenite după modelul dominant, cca 30% după modelul recesiv, iar cca 10% după modelul X-lincat.

2. Aprecierea stării de heterozigoţie sau homozigoţie, urmărindu-se:

- dacă trăsătura este transmisă de la o generaţie la alta sau se sar generaţii;
- dacă părinţii care transmit trăsătura sunt afectaţi sau neafectaţi;
- rata de segregare;
- severitatea manifestărilor clinice la diferite persoane ale aceleiaşi familii;
- dacă există consangvinizare în familie;
- vârsta de manifestare a bolii.

3. Diferenţierea modului de transmitere: autozomal sau gonozomal, aprecierea criteriului gender;

Pentru aceasta se vor urmări:

- dacă persoanele afectate sunt de acelaşi sex sau sunt de ambele sexe;
- dacă sexul părintelui (sau părinţilor) care transmite trăsătura este identic sau diferit de cel al persoanelor afectate.

Bolile monogenice reprezintă afecţiuni genetice, cauzate în special de mutaţii ale unei singure gene.

Clasificarea Bolilor monogenice:

- ***După modul de transmitere:***

1. Autozomal-dominant – coreea Huntington, sindromul Marfan, neurofibromatoza Recklinghauzen, acondroplazia, retinoblastomul, hipercolesterolemia familială, boala polichistică renală a adultului, osteogeneza imperfecta etc.

2. Autozomal-recesiv – fenilcetonuria, mucoviscidoza, maladia Willson, sindromul adrenogenital, hemoglobinopatiile, beta-talasemia, galactozemia etc.

3. X lincat-dominant – rahitismul rezistent la vit. D sau hipofosfatemia familială, incontinentia pigmenti, sindromul Goltz, sindromul oro-facio-digital, displazia smalțului dentar etc.

4. X lincat-recesiv – hemofilia A şi B, daltonismul, distrofia musculară progresivă Duchenne/Becker, albinismul oculo-cutanat etc.

5. Y lincat (holandric) – hipertrihoza pavilionului urechii, unele forme de alopecie.

- ***În funcție de clasa din care face parte proteina anormală sau mutantă:***

1. Boli enzimatice (erori înnăscute de metabolism) – care afectează funcționarea normală a unor căi metabolice prin: absența produsului final (pigmentul melanic în albinism), acumularea de precursori (galactozemia, mucopolizaharidozele), cantitatea crescută a unui metabolit (sindromul adrenogenital datorat producției excesive de androgeni prin absența 21-hidroxilazei) sau devierea unei căi metabolice (ex. producerea de acid fenilpiruvic în fenilcetonurie).

2. Boli produse prin anomalii ale proteinelor de transport – ex. proteina canalului ionilor de clor în fibroza chistică.

3. Boli prin anomalii ale proteinelor structurale – ex. distrofia musculară Duchenne (afectarea distrofinei), sindromul Marfan (afectarea fibrilinei), osteogenesa imperfecta (afectarea colagenului de tip I şi II), microsferocitoza ereditară (afectarea spectrinei); sindromul Ehlers-Danlos (afectarea colagenului de tip I).

4. Boli prin anomalii ale proteinelor implicate în comunicarea intracelulară şi controlul dezvoltării – ex. hilercolesterolemia familială, neurofibromatozele, boala polichistică renală autozomal-dominantă.

5. Boli ale proteinelor implicate în controlul homeostaziei extracelulare şi prin absența unor proteine de importanță vitală – ex. imunoglo-

bulinele în agamaglobulinemie, factorul VIII al coagulării în hemofilia A, factorul IX al coagulării în hemofilia B, hormonul somatotrop în nanismul hipofizar etc..

6. Boli prin anomalii ale receptorilor - ex. testiculul feminizant (receptor anormal pentru androgeni), rahitismul rezistent la vitamina D (receptor anormal pentru vitamina D).

3.1. Boli monogenice autozomal-dominante

Coreea Huntington

Boala neurologică degenerativă, progresivă, caracterizată printr-un sindrom extrapiramidal, însoţit de tulburări psihice ce evoluează spre demenţă.

Este determinată de mutaţii dinamice ale genei HD (coreei Huntington (*Huntington desease*) pentru proteina *huntingtina*. Frecvenţa bolii este de 1:20 000. Modul de transmitere - autozomal-dominant.

Coreea (din greacă „*horea*"=dans). Coreea Huntington este prima maladie, studiată prin screening-ul sistematic al înlănţuirii unor markeri genotipici polimorfici. După testarea a 12 markeri polimorfici, cu sonda D8 a fost identificat un polimofism al enzimei de restricţie HindIII, ce produce pentu locusul D4S10 4 alele diferite asociate genei HD. Locusul detectat de sonda G8 e situat la o distanţă de 3-5 cM de la gena HD, situată pe crs 4p16.3 (lângă regiunea telomerică 4p), având o lungime de circa 1000 kb. În 1972 Wallace & Hall au înaintat ipoteza existenţei a două alele diferite ale genei HD, responsabile de debutul precoce sau tardiv al bolii. Nu există corelaţii dintre numărul de repetiţii şi alte trăsături ale bolii, în afara de vârsta debutului.

Patogenia. Gena HD codează proteina *huntingtina* cu funcţii puţin elucidate. Se presupune, că această proteină este implicată în: a) acetilarea histonelor (în celulele bolnavilor HD a fost identificată dereglarea acetilării histonelor H3 şi H4); b) producerea receptorilor pentru serotonina (la bolnavii HD numărul receptorilor de serotonină în nucleii caudaţi diminuează cu 50%); c) apoptoza neuronilor, ceea ce duce la degenerarea lor.

Expansiunea CAG sau expansiunea tractului poliglutamic din structura huntingtinei reprezintă o mutaţie cu câştig de funcţie. Huntingtina mutantă conduce la acumulări ale unor agregate în citoplasma şi nucleii

neuronilor, ce implică modificarea neuroreceptorilor şi are ca rezultat moartea neuronală. Sunt afectaţi preponderent nucleii bazali, putamenul, cortexul. Mecanismul exact al acţiunii huntingtinei nu se cunoaşte.

Simptomatologie:

- manifestări neurologice motorii (mişcări forţate (coreice), începând cu faţa şi predominând la nivelul mâinilor; rigiditate, akinezie, uneori epilepsie), dereglări extrapiramidale;
- tulburări cognitive şi de personalitate (impulsivitate, agresivitate, depresia, deficienţă intelectuală);

În stadiile avansate – tulburări motorii severe, afectând şi mersul, caşexia, tulburări de somn, demenţă şi mutism.

La nivel anatomic se atestă atrofia nucleului caudat, afecţiunile cortexului cerebral, dereglarea funcţiilor neuromediatorilor.

Fenomenul de anticipaţie. Transmiterea mutaţiilor dinamice, din care face parte şi cauza HD, în succesiunea generaţiilor se însoţeşte cu un risc de amplificare a numărului de repetiţii trinucleotidice, ceea ce determină fenomenul de anticipaţie – agravarea simtomelor din generaţie în generaţie. Este mai mare, în cazul genei HD, în gametogeneza masculină, ceea ce explică efectul patern (indivizii ce moştenesc alela mutantă de la tata au un risc mai mare de a dezvolta forme de boală cu debut juvenil (80% de cazuri severe).

Heterogenitatea de locus. În cazul HD se atestă efectele heterogenităţii de locus – sunt prezente bolile cu simptomatica asemănătoare celei ale HD (HDL=Huntington desease like): HDL1 (cauzată de repetarea a 8 octapeptizi de pe crs 20p12-pter); HDL2 (50 de repetiţii CAG/GTG); HDL3 (legată de aberaţiile genei de pe crs 4p15.3).

Prognosticul. De obicei, decesul survine peste 10–17–30 de ani (vârsta medie a decedaţilor – 55 de ani). Boala manifestă penetranţă dependentă de vârstă. În medie, primele semne apar la 25–45 (după altă sursă: 37–40) de ani. Există variaţii considerabile ale simptomatologiei HD. Astfel, Scwach (1994), efectuând studiul asupra 110 pacienţi, a atestat: depresia – la 39%; schizofrenia – la 20%; schimbări ale personalităţii – la 92%.

Tratamentul. În prezent nu există niciun tratament curativ, se utilizează numai cel de suport şi ameliorarea tulburărilor neurologice şi comportamentale (vitamine B6, B1, C, gimnastica curativă etc.). Recent au fost încercate metode operatorii.

Cercetări. CoQ10; Molecula C2-8; Cisteamina; tratamentul chirurgical, celule-stem – rezultate insuficiente.

Sfat genetic: probabilitatea mare de transmitere la descendenţi; riscul de transmitere a mutaţiei complete este de 50%; purtătorii de premutaţii în cazul meiozei masculine au riscul de expansiune de circa 3%.

Sindromul Marfan

Sindromul Marfan reprezintă o afecţiune genetică cu mod de transmitere autozomal-dominant, cu afectare preponderentă a ţesutului conjunctiv, având o mare variabilitate clinică şi manifestări pleiotrope.

De-a lungul istoriei au existat multe persoane celebre, care se pare că au fost afectate de această maladie: Iulius Cezar, Maria Stuart, violonistul Nicolo Paganini, Abraham Lincoln, Serghei Rachmaninoff, Charles de Gaulle.

Prevalenţa bolii în populaţia generală este de 1/10 000 (1/3 000–1/5 000).

Genetica

Sindromul Marfan este cauzat de mutaţii în gena FBN1 localizată pe cromozomul 15 banda 15q 21.1, care codifică glicoproteina numită fibrilina 1, esenţială pentru formarea corespunzătoare a matricei extracelulare, încluzând biogeneza şi menţinerea fibrelor elastice din structura normală a ţesutului conjunctiv. În matrice moleculele fibrilinei 1 şi ale altor proteine formează microfibrilii, aceştia din urmă devenind o parte a fibrelor elastice, care penetrează în piele, ligamente şi vasele sangvine.

Manifestări clinice

1. ***Manifestări scheletale:***

- ***Arahnodactilia*** – degete lungi „de păianjen";
- ***Membrele*** extrem de lungi, având o lungime mai mare decât înălţimea şi, de obicei, au degetele lungi şi subţiri;
- ***Articulaţiile*** sunt laxe, permiţând mişcări dincolo de limitele normale (hipermobilitate);
- ***Facies caracteristic,*** poate fi, de asemenea, lungă şi îngustă;
- ***Deformări ale coloanei vertebrale*** (cifoza toracală sau lombară, scolioză, spondilolistezis);
- ***Pectus excavatum*** (stern înfundat, putând duce la tulburări de respiraţie);
- ***Pectus carinatum*** (stern împins spre exterior).

2. ***Manifestari cardiovasculare:***

- dilataţia aortică;
- prolapsul de valvă mitrală;
- endocardita infecţioasă;
- anevrism de aortă.

3. ***Manifestări oculare*** (luxaţie de cristalin, cornee aplatizată, lungime axială crescută a globului ocular, cataractă, glaucom).

Investigaţii paraclinice: Investigaţiile imagistice pot fi utile pentru susţinerea diagnosticului:

- *Radiografiile standard* evidenţiază modificările scheletice.
- *Examenul computer tomografic* poate arăta protruzia acetabulară.
- Studiile de *rezonantă magnetică* sunt utile pentru ectazia durală şi protruzia acetabulară.
- Prin *ultrasonografia oculară* se pot măsura axele globului ocular.
- *Electrocardiograma* este investigaţia de primă intenţie pentru evidenţierea anomaliilor cardiace, putând arăta inversarea undelor T (în prolapsul de valvă mitrală), anomalii de conducere, aritmii, deviere axială stângă (în caz de cardiomegalie).

Criteriile de la Ghent de diagnostic al sindromului Marfan

Criterii minore:

- Pectus excavatum de severitate moderată
- Scolioză mai mică de 20 grade
- Lordoză toracică
- Hipermobilitate articulară
- Modificări faciale/dentare/la nivelul palatului

Istoricul familial şi studiile moleculare reprezintă criterii majore:

- Rudă de gradul I care îndeplineşte criteriile de diagnostic pentru sindromul Marfan
- Prezenţa unei mutaţii FBN 1 cunoscută drept cauză a sindromului Marfan
- Alt membru al familiei **cu afectare a două organe/sisteme din care cel puţin una este majoră**

Afectare scheletică (minim 2 criterii majore sau 1 major + 2 minore).

Criterii majore:

- Pectus excavatum ce necesită corectare chirurgicală sau pectus carinatum
- Arahnodactilie (semnul Walker – al încheieturii mâinii, semnul Steinberg – al policelui)
- Reducerea raportului între partea superioară a corpului şi cea inferioară sau creşterea raportului dintre amplitudinea braţelor/talie
- Scolioză mai mare de 20 de grade
- Deplasarea medială a maleolelor interne şi pes planus
- Protruzie acetabulară (indiferent de gradul de severitate)
- Extenzie redusă a coatelor (<170 grade).

Manifestări oculare (minim 1 criteriu major sau 2 criterii minore):

- Singurul criteriu major este ectopia lentis (subluxaţie de cristalin)
- Criteriile minore includ: cornee aplatizată, lungime axială crescută a globului ocular, cataractă sau glaucom (la pacienţi sub 50 de ani), iris hipoplazic, dezlipire de retină etc.

Manifestări cardiovasculare (minim un criteriu major).

Criterii majore:

- Dilatarea aortei ascendente, implicând şi sinusurile Valsalva
- Disecţie a aortei ascendente

Criterii minore:

- Prolaps de valvă mitrală
- Dilatarea trunchiului arterei pulmonare în absenţa altor cauze
- Calcificarea inelului mitral (pacienţi < 40 de ani)
- Dilatarea aortei ascendente

Manifestări pulmonare (doar criterii minore):

- Pneumotorax spontan
- Vezicule apicale pe radiografia toracică

Manifestări cutanate (doar criterii minore):

- Striuri atrofice în absenţa reducerii ponderale marcate, a sarcinii (striurile apar, de obicei, la nivelul umerilor sau coapselor)
- Hernie recurentă

Manifestări durale (doar criteriul major):

- Ectazia durală, confirmată CT/RMN. Ectazia durală are o frecvență de 65–92% la pacienții cu sindrom Marfan; apare, de obicei, la nivel lombosacrat.

Diagnosticul diferențial. O serie de alte afecțiuni autozomal-dominante, asociate cu mutații în gena FBN1, au fenotip similar sindromului Marfan și trebuie considerate în diagnosticul diferențial:

- sindromul de prolaps de valvă mitrală (cu sau fără modificări scheletice);
- fenotipul MASS – miopie, prolaps de valvă mitrală, dilatare aortică moderată și nonprogresivă, modificări scheletice nespecifice; modificări scheletice tipice sindromului Marfan, dar izolate;
- ectopia de cristalin familială;
- sindromul Shprintzen Goldberg – modificări scheletice și cardiace tipice sindromului Marfan asociate cu craniostenoză.

Tratamentul

Simptomatic: pentru a reduce stresul asupra aparatului valvular aortic și mitral, se folosesc β-blocante și medicamente care scad postsarcina (de exemplu, nitroprusiatul). Mai nou se studiază efectul blocantelor canalelor de calciu (de exemplu, Verapamilul).

Chirurgical: prognosticul pacienților cu sindrom Marfan s-a îmbunătățit remarcabil în ultimii ani datorită posibilităților de diagnostic precoce și datorită aplicării unor tehnici chirurgicale și farmacologice moderne.

Neurofibromatoza Reckilghauzen

Maladia Recklinghausen sau NF de tip I (NF1) este cea mai frecventă dintre facomatoze (boală neuroectodermală), fiind cauzată de o anomalie a cromozomului 17 cu debutul manifestărilor clinice cel mai frecvent în adolescență.

NF de tip II (NF2) (neurofibromatoza centrală sau sindromul de neurinom acustic bilateral) este o facomatoză foarte rară, care este provocată de mutații la nivelul cromozomului 22.

Istoricul: În 1882, F. D. von Recklinghausen a descris pentru prima dată caracteristicile acestei boli, denumind-o neurofibromatoză.

Genetica:

Modul de transmitere: Neurofibromatoza de tip 1 este o boală autozomal-dominantă care se poate transmite la fiecare din copii cu risc de 50%, indiferent de sex. Circa 30–50% dintre pacienţi prezintă manifestări neurologice. Variabilitatea fenotipică a NF1 poate face necunoscută prezenţa antecedentelor.

Gena NF1 identificată în 1990 la om este localizată la nivelul regiunii pericentromerice a braţului lung ale cromozomului 17: 17q11.2. Gena NF1 are lungimea de 350 kb de ADN genomic. Este formată din 60 de exoni separaţi prin introni cu lungimea ce variază între 60–40 000 de perechi de baze azotate.

Rolul biologic al neurofibrominei: Gena NF1 codifică neurofibromina, o proteină citoplasmatică care controlează proliferarea celulară şi acţionează ca factor supresor tumoral. Ea înglobează alte 3 gene: EVI2A, EVI2B şi OMGP (Olidodendrocyte Myelin GlycoProtein), care sunt localizate în intron 27b şi care sunt transcrise în sensul invers al genei NF1. O pseudogenă AK3 (Adenylate Kinase 3), situată în intronul 37, este orientată în acelaşi sens ca şi NF1.

Rolul tumoral al genei NF1: Gena NF1 este o genă supresoare a tumorilor. Indivizii care posedă mutaţii la nivelul NF1 au predispunere la dezvoltarea tumorilor.

Frecvenţa: NF1 afectează 1,5 milioane de persoane (1:3 000), NF-2 – 1:50-100 000.

Vârsta şi debutul: NF1 corespunde unei maladii în evoluţie, unele semne clinice sunt prezente la naştere, iar altele apar progresiv odată cu vârsta.

Sexul: Bărbaţii şi femeile sunt afectate în proporţie egală.

Neurofibromatoza se caracterizează printr-o expresivitate variabilă a manifestărilor clinice, iar gravitatea bolii poate varia: de la câteva pete „café au lait", neurofibroame mici, scolioză, retard mental – până la tumori cerebrale şi neurofibroame gigantice.

Principalele manifestări clinice sunt:

1) Manifestări cutanate – ***petele „café-au-lait"*** sunt repartizate pe suprafaţa corpului şi orientează precoce diagnosticul. Pentru a diagnostica boala Recklinghausen: a) la adulţi – dimensiunea petelor mai mare de 1,5 cm, b) la copii – 0,5 cm. Numărul – mai mult de 6 pete. Sunt prezente în 99% din cazuri, şi pot să aibă dimensiuni variabile de la 1 mm

la 50 cm. La biopsia acestor pete se evidenţiază densitatea crescută a celulelor ce conţin pigmentul melanina. Numărul melanocitelor este normal.

2) ***Neurofibroamele*** sunt de 4 tipuri: a) cutanate; b) subcutanate; c) nevromul plexiform; d) neurofibroame plexiforme difuze.

3) ***Manifestări neurologice:*** retard mental de diferit grad; cefalee; prurit; dureri abdominale; simptome de focar; simptome de afectare a nervilor cranieni etc.

4) ***Manifestări oculare:***

a) **Uveea: nodulii Sakurai-Lisch** – semn patognomonic al afecţiunii şi corespunde melanocitelor grupate cu celulele gliale. Depistate în 95% din cazuri.

b) **Nevrom plexiform al pleoapei superioare:** această tumoare pe rebordul palpebral provoacă ptoza.

c) **Gliomul nervului optic:** tumoare prezentă pe nervul optic ce cauzează pierderea vederii la ochiul afectat.

d) **Alte patologii:** îngroşarea nervului intracorneean, unghiul iridocorneean patologic, hemangiom retinian.

Criterii de diagnostic:

- Minim şase pete „café-au-lait" de minim 5 mm diametru pentru pacienţii cu vârsta sub 10 ani şi minim 15 mm în diametru pentru pacienţii mai mari de 10 ani
- Două sau mai multe neurofibroame de orice tip sau un neurofibrom plexiform
- Pete freckling în regiunea axilară şi inghinală
- Gliom optic
- Doi sau mai mulţi noduli Lisch (hamartoame iriene)
- Leziuni osoase distincte-displazie sfenoidă, pseudoartroză tibială
- Rudă de grad I afectată de neurofibromatoză periferică
- Diagnosticul clinic pozitiv trebuie urmat de evaluări seriate: istoricul familial, urmărind atent trăsături de NF1; radiografii de torace, craniu, coloană vertebrală; evaluarea oftalmologică; examinarea neuropsihologică; examinarea RMN a orbitei şi cerebrală; electroencefalogramă; audiogramă.

Tratamentul: Nu există un tratament specific pentru această patologie, ci doar pentru ameliorarea complicaţiilor: distrucţia neurofibroamelor cutanate cu laser-coagulare; înlăturarea pe cale chirurgicală a

neurofibroamelor plexiforme dacă devin masive şi jenante; corecţia deformaţiilor coloanei vertebrale; operarea glaucomului depistat; tratamentul complicaţiilor implică o decizie multidisciplinară, ţinând cont de specificitatea patologiei.

3.2. Boli monogenice autozomal-recesive

Fibroza chistică

Fibroză chistică sau mucoviscidoza reprezintă o afecţiune monogenică, autozomal-recesivă cu evoluţie cronică, progresivă, determinată de producerea unor secreţii anormale, vâscoase ale glandelor cu secreţie exocrină şi caracterizată prin pneumopatie cronică obstructivă, diaree cronică, sindrom de malabsorbţie şi malnutriţie.

Incidenţa. Frecvenţa FC variază în funcţie de originea etnică a unei populaţii. Astfel, patologia apare la aproximativ 1 din 3 000 de nou-născuţi vii la populaţia caucaziană din America de Nord şi nordul Europei, la 1 din 17 000 nou-născuţi vii americani de origine africană şi la 1 din 90 000 de nou-născuţi vii la populaţia asiatică, iar în Republica Moldova – la 1:2 000–2 500 de nou-născuţi vii.

FC este cea mai frecventă boală monogenică a populaţiei de origine caucaziană, cu evoluţie cronică progresivă, potenţial letală, traducându-se din punct de vedere fiziopatologic prin alterarea transportului clorurilor la nivelul glandelor mucoase şi seroase.

Aspecte genetice. Gena responsabilă este localizată pe cromozomul 7q31, codifică proteina CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) şi se transmite autozomal-recesiv. Sunt cunoscute peste 1 300 de mutaţii ale acestei gene. Mutaţia DF508 este predominantă (67–75%), mai frecventă în nordul Europei. Consecinţa anomaliei genetice o reprezintă blocarea sau funcţionarea defectuoasă a canalelor de clor la nivel celular şi implicit circulaţia defectuoasă a clorurii de sodiu şi apei. Ca rezultat, secreţiile de la nivelul majorităţii organelor şi sistemelor vor fi cu un conţinut sărac de apă, vâscoase, aderente la epiteliile canaliculelor excretorii, greu de eliminat spre exterior. Acumularea acestora determină în timp alterarea funcţiilor organelor şi distrucţia acestora (plămâni, pancreas, ficat, intestin, organe de reproducere). La nivelul tegumentelor determină o secreţie sudorală cu concentraţie foarte crescută de sare.

Starea de homozigot al mutaţiei F508del este responsabilă de formele cele mai severe de boală, heterozigoţii F508del şi alte mutaţii – în 30% din cazuri determină evoluţii mai uşoare ale maladiei.

Manifestări clinice. Afecţiunea se manifestă multisistemic, cu interesarea organelor exocrine (aparatul respirator, digestiv şi tractul reproductiv masculin), ceea ce face ca tabloul clinic al acestei afecţiuni sa fie complex şi polimorf. Semnele clinice majore sunt:

- suferinţa respiratorie cronică (pneumopatia cronică obstructivă);
- insuficienţă pancreatică şi intestinală – diareea cronică cu steatoree;
- falimentul creşterii;
- hiperconcentraţia electrolitică a sudorii.

1. *Manifestări pulmonare:* tuse cronică, pneumopatii recidivante, hiperinflamaţie precoce şi persistentă, atelectazie cu caracter recidivant la nou-născut, infecţii respiratorii repetate şi trenante (în special cu Stafilococ Aureus şi Pseudomonas), polipoză nazală, sinuzite recidivante. În faza tardivă, ca semn de prognostic nefavorabil se produc complicaţii grave: cord pulmonar cronic, hemoptizie, pneumotorax, abcese pulmonare, fibroză.

2. *Manifestări digestive:* ileus meconial, icter colestatic neonatal, diaree cronică cu steatoree, prolaps rectal recidivant, vărsături inexplicabile, sindrom dureros abdominal recurent (sindrom de obstrucţie intestinală distală), pancreatită recurentă, ciroză şi hipertensiune portală, apendice mucoid infiltrat, invaginaţie intestinală recurentă sau la vârstă necaracteristică.

3. *Alte manifestări:* gustul sărat al sudorii, cristale de sare pe tegumente, staţionare ponderală sau creştere lentă, sindrom de pierdere de sare, şoc de căldură, diateză hemoragică, hipoprotrombinemie neonatală (deficienţă de vit. K), edeme (hipoproteinemie), anemie hemolitică (deficienţa de vit. E), fontanelă bombată, icter prelungit, cecitate nocturnă (deficienţa de vit. A), calcificări scrotale, azoospermie obstructivă, pubertate întârziată, hipocratism digital.

Mucoviscidoza, în decursul evoluţiei, poate duce la suferinţă cardiacă, diabet zaharat, afectarea funcţiei de reproducere.

Diagnosticul mucoviscidozei presupune asociarea metodelor clasice (testul sudorii), cu efectuarea testelor genetice.

Testul sudorii – efectuat prin metoda ionoforezei pilocarpinice, evaluează concentraţia de clor şi sodiu în sudoare. Rămâne în conti-

nuare standardul „de aur” pentru diagnosticul mucoviscidozei.

Diagnosticul genetic – identificarea ambelor alele patologice constituie confirmarea absolută a diagnosticului. Abordarea metodologiei de diagnostic genetic are mai multe fațete, aplicabile în funcție de posibilitățile economico-financiare, respectiv diagnostic genetic postnatal și prenatal.

Diagnosticul genetic postnatal – este recomandat să se realizeze la toți bolnavii, dar absolut obligatoriu în următoarele circumstanțe: tablou clinic caracteristic, dar cu testul sudorii la limită sau normal și tablou clinic necaracteristic, dar cu testul sudorii pozitiv.

Diagnostic prenatal – trebuie subliniat că diagnosticul genetic prenatal pentru mucoviscidoză nu este un test screening. Este obligatorie cunoașterea alelelor patologice ale ambilor genitori. De aceea, această modalitate de diagnostic se adresează familiilor care au sau au avut copii cu mucoviscidoză și doresc să mai procreeze. Se efectuează din lichid amniotic obținut prin puncție în săptămâna 16–18 de sarcină.

Sfat genetic. Riscul de recurență pentru descendenții unui cuplu având un copil afectat sau pentru cel al părinților purtători (stabiliți prin studiu molecular) este de ¼. Probabilitatea de a fi heterozigot (purtător clinic sănătos al genei MV) este de ⅔ pentru frații și surorile bolnavului. Identificarea mutației prezente la aceștia permite precizarea statutului lor și este interesantă doar în cadrul unui proiect de căsătorie, când investigarea trebuie completată cu cea a partenerului. Screening-ul heterozigoților reprezintă o modalitate optimă de scădere a morbidității și mortalității prin mucoviscidoză.

Prognosticul. Ameliorarea permanentă a managementului bolii a condus la o creștere progresivă a ratei de supraviețuire, ajungându-se de la o medie actuală de supraviețuire de 32 de ani.

Tratamentul clasic vizează: suferința aparatului respirator, insuficiența pancreatică, managementul nutrițional, suferința hepato-biliară, suferința gastrointestinală, diabetul zaharat asociat mucoviscidozei, afectarea osteoarticulară și vasculita, creșterea, pubertatea și fertilitatea, aspectele psihosociale, îngrijirile terminale.

Tratamentul sindromului digestiv depinde de manifestările clinice: ileus meconial – se impune efectuarea irigoclismei sau tratamentului chirurgical; diaree cronică – tratament substitutiv enzimatic (fermenți pancreatici) – dietă săracă în lipide, bogată în proteine, glucide, vitamine, minerale, suplimentare de sare în perioadele calde.

Tratamentul sindromului respirator cuprinde: antibioterapie generală; tratament antimicotic; terapie de inhalaţie – substanţe mucolitice (N-acetylcisteină), bronhodilatatoare, antibiotice; expectorante; aspiraţie bronşică şi lavaj; kinetoterapie – percuţie toracică, gimnastică respiratorie, cure declive; chirurgical.

Tratamentul sindroamelor secundare include tonicardiace, oxigenoterapie.

Fenilcetonuria

Fenilcetonuria reprezintă o afecţiune autozomal-recesivă, cauzată de mutaţia genei de pe cromozomul 12 (12q22-12q24.1), responsabilă de sinteza enzimei fenilalanin-hidroxilaza, esenţială pentru hidroxilarea aminoacidului fenilalanina (Phe) în tirozină (Tyr).

Fenilcetonuria a fost descrisă de Feling în 1934. Forma lejeră a fenilcetonuriei sau hiperfenilalaninemiei benigne este legată de mutaţia altor gene, care, de asemenea, sunt implicate în metabolismul fenilalaninei.

Fenilcetonuria (PKU) este o eroare genetică a metabolismului aminoacizilor. Insuficienţa enzimei duce la dereglarea procesului de hidroxilare a fenilalaninei în tirozină, ceea ce se soldează cu creşterea eliminării acidului fenil-piruvic cu urina, sau cu acumularea fenilalaninei în sânge, dereglarea formării tecii mielinice în jurul axonilor în sistemul nervos central.

Manifestările clinice. Copiii cu fenilcetonurie se nasc sănătoşi, dar în primele săptămâni după naştere, în legătură cu pătrunderea fenilalaninei în organism cu laptele matern şi cu lipsa totală sau parţială a fenilalanin-hidroxilazei, responsabile de metabolismul Phe, se dezvoltă manifestările clinice precum:

- hiperexcitabilitatea;
- hiperreflexia;
- mărirea tonusului muscular;
- tremorul;
- convulsiile epileptiforme;
- mirosul specific „de şoarece" al urinei;
- comportamentul anormal cu episoade de agitaţie, legănatul repetat;
- retardul mental, microcefalia secundară;
- retardul creşterii şi dezvoltării;
- hipopigmentaţia tegumentelor, părului, irisului.

Evoluţia bolii este progredientă.

La heterozigoţi se constată doar hiperfenilalanilemia determinată de o dietă bogată în fenilalanină. Observaţiile clinice au dovedit existenţa indivizilor heterozigoţi fără exprimarea clinică a fenilcetonuriei. Diversitatea clinică a maladiei dovedeşte modificările mutaţionale ale moleculei fenilalaninei – 4-hidrohilazei, dar instabilitatea moleculei şi insuficienţa producerii ei hepatice împiedică apariţia mutaţiilor la nivelul succesiunii aminoacizilor şi a caracterelor fizico-chimice enzimatice.

Studiul aprofundat al fenilcetonuriei a condus la descoperirea genocopiilor formei clasice, care sunt determinate de mutaţii genice ale altor formaţiuni ce participă la oxidarea fenilalaninei ca: dihidropteridinreductaza şi dihidrofolatreductaza. Aceşti doi fermenţi sunt necesari pentru funcţionarea normală a cofactorilor necesari BH2 şi BH4. Insuficienţa BH4 blochează oxidarea fenilalaninei. Prin urmare, se poate aştepta dezvoltarea formelor asemănătoare formei clasice de fenilcetonurie, acestea fiind forme grave, dietorezistente, sensibile numai la tratamentul cu cofactorul BH4.

Diagnosticul se bazează pe manifestările clinice şi în baza rezultatelor analizelor biochimice ale sângelui sau urinei. Testul de screening neonatal (testul Guthrie) poate depista la naştere copiii afectaţi cu fenilcetonurie. La a 3-a – a 5-a zi de viaţă a nou-născutului se înţeapă călcâiul cu un ac steril şi două picături de sânge se aplică pe o hârtie specială care va fi testată în laborator pentru concentraţia fenilalaninei. Rezultatul pozitiv este trimis părinţilor în două săptămâni de la naştere. Diagnosticul precoce al fenilcetonuriei şi tratamentul profilactic (dieta) stopează evoluţia clinică a maladiei. Diagnosticarea prenatală prin testul genetic molecular (identificarea mutaţiei în gena PHA de pe cromozomul 12) este posibilă atunci când se cunoaşte mutaţia la părinţi. La 16 săptămâni de sarcină se efectuează amniocenteza (puncţionarea sacului amniotic) cu extragerea de lichid amniotic care va fi folosit la izolarea ADN-ului fetal. ADN-ul fetal este analizat pentru mutaţii în genele PHA de pe cei doi cromozomi 12.

Sfat genetic. Fenilcetonuria este o boală monogenică autozomal-recesivă. Părinţii unui copil afectat cu fenilcetonurie au un risc de 25% de a mai avea alţi copii afectaţi, indiferent de sexul acestora. O persoană afectată cu fenilcetonurie, care este diagnosticată la naştere şi urmează toată viaţa dieta specifică hipoprotidică, poate avea o viaţă normală şi se

poate reproduce. Riscul acesteia de a avea copii afectaţi este 0%, dacă partenerul de viaţă nu este purtătorul aceleiaşi mutaţii. Dacă partenerul de viaţă este purtător, atunci cuplul are un risc de 50% de a avea copii afectaţi.

Femeile cu PKU care doresc să aibă copii trebuie să urmeze o dietă hipoprotidică preconcepţional şi prenatal şi să păstreze un nivel al fenilalaninei între 2 si 6 mg/dl. Nivelul crescut de fenilalanină la mame în timpul sarcinii poate duce la naşterea de copii cu microcefalie, masa corpului mică sau malformaţii congenitale de cord.

Evoluţie şi prognostic. Dacă este diagnosticată în prima lună de viaţă şi se începe terapia nutriţională adecvată, PKU are o evoluţie şi un prognostic bun, pacienţii având o dezvoltare neuropsihică şi motorie normală. Absenţa diagnosticului precoce şi a terapiei nutriţionale se asociază cu un prognostic nefavorabil, definit de retardul mental, sever, profund, ireversibil. Diagnosticul după primele 6 luni de viaţă, urmat de instituirea rapidă a terapiei, poate reduce din progresia leziunilor cerebrale, cu o recuperare parţială a deficitului neurologic şi mental.

Tratamentul. În cazul confirmării diagnosticului de fenilcetonurie copilul este trecut la dietă cu conţinut redus de fenilalanină, baza căruia este hidrolizatul cazeinei laptelui. Vitaminele şi sărurile minerale se introduc sub formă de preparate farmacologice. Cu timpul dieta se lărgeşte. Tratamentul cu dietă decurge sub controlul biochimic regulat al concentraţiei fenilalaninei în sânge: până la vârsta de 1 lună - 2 ori pe săptămână; până la vârsta de 6 luni – 1 dată pe săptămână; 6 luni – 1 an de 2 ori pe lună; după 1 an – 1 dată pe lună. Deşi orice lezare a creierului sau a sistemului nervos este ireversibilă, şansele de a dezvolta aceste probleme sunt mai mici dacă tratamentul pentru fenilcetonurie începe pană la vârsta de 3 săptămâni. O dietă cu puţine proteine trebuie urmată consecvent, toată viaţa. Pe măsură ce copilul creşte dieta este individualizată şi ajustată în funcţie de nevoile specifice. Nivelul crescut de fenilalanină la adolescenţi şi adulţi afectează în mod negativ IQ (indicele de inteligenţa) şi funcţiile cognitive.

Boala Wilson

Boala Wilson (BW) reprezintă o afecţiune ereditară, progresivă, cu prognostic grav, determinată de tulburări ale metabolismului cuprului, în sensul diminuării excreţiei hepatice de cupru, provocată de deficitul

de ceruloplasmină, şi are ca rezultat acumularea toxică de metal în ficat, creier, cornee, piele, ligamente şi rinichi.

Epidemiologie. Patologia are o prevalenţă relativ constantă în populaţia generală de 1:30 000. În unele regiuni ale lumii prevalenţa poate fi de 1:5 000.

Etiopatogeneza. Boala are transmitere autozomal-recesivă. Genă ATP7B, situată pe braţul lung al cromozomului 13 (q14-21), codifică o proteină transportoare a cuprului, care funcţionează ca o pompă, folosind ca sursă de energie ATP. S-au descoperit circa 80 de mutaţii la nivelul acestei gene. Mutaţiile masive, care produc o distrucţie completă a genei, conduc la forme severe de boală, cu apariţia precoce a simptomatologiei, la vârsta de 2–3 ani.

La bolnavii din cadrul aceleiaşi familii există aceleaşi mutaţii. Boala apare în cazul homozigoţilor (cca 1% din populaţie), heterozigoţii putând prezenta valori scăzute ale ceruloplasminei serice, dar nu dezvoltă boala şi nu necesită tratament. Legătura apropiată dintre locusul genei specifice bolii Wilson şi alţi indicatori cunoscuţi pe acest cromozom 13, face posibilă identificarea stării de purtător, permiţând diagnosticul prenatal şi, în funcţie de complexitatea mutaţiilor descoperite, putându-se stabili momentul optim pentru iniţierea tratamentului şi eventual terapia genică.

Defectul metabolic în boala Wilson constă în imposibilitatea menţinerii unei balanţe apropiate de zero a cuprului în organism. Excesul de cupru, care în cantităţi mici este esenţial pentru viaţă, se acumulează din cauza lizozomilor hepatici, care blochează mecanismul de excreţie al cuprului în bilă, clivat catabolic de ceruloplasmină. Aceasta poate cauza deficienţa ceruloplasminei, in vitro, constatându-se faptul că excesul de cupru inhibă formarea ceruloplasminei din apoceruloplasmină şi cupru.

Decesul se poate produce din cauza depunerilor de cupru de la nivelul SNC, provocând necroza neuronilor. În rinichi, depunerile de cupru produc puţine modificări structurale şi nu alterează în general funcţia renală.

Nou-născuţii au niveluri scăzute de ceruloplasmină în plasmă şi concentraţii hepatice crescute de cupru. Fiziologic, în timpul primului an de viaţă aceste valori tind să se normalizeze, în timp ce la bolnavii cu BW concentraţia de cupru hepatic rămâne ridicată. Manifestările clinice

ale excesului de cupru sunt totuşi rare, înaintea vârstei de 5–6 ani, iar circa jumătate dintre pacienţi rămân asimptomatici până la adolescenţă.

Tablou clinic. Manifestările de debut al bolii pot fi hepatice (mai frecvente în copilărie), neurologice (debut mai frecvent după 20 ani) şi mai rar ambele.

- ***Manifestările hepatice:*** hepatomegalie însoţită sau nu de splenomegalie; hepatită acută, hepatită fulminantă, hepatită cronică agresivă sau ciroză, HTP, ascită, edeme, sângerări din varice esofagiene, anemie hemolitică.
- ***Manifestări extrahepatice:*** tulburările neurologice şi psihiatrice sunt primele care apar în cadrul debutului tardiv al bolii (după adolescenţă) şi sunt întotdeauna acompaniate de inelele Kaiser-Fleischer (IKF), rareori de cataractă. Absenţa IKF (la examenul cu lampa cu fantă) la un pacient cu manifestări neurologice sau psihiatrice exclude diagnosticul de BW.

Diagnostic. Apariţia BW poate fi evocată în prezenţa manifestărilor neurologice menţionate anterior, cu evoluţie progresivă, asociate sau nu cu hepatita acută sau cronică agresivă, cu creşteri persistente şi inexplicabile ale AST, cu anemie hemolitică, cu ciroză „criptogenică" sau la orice pacient care are antecedente familiale de BW.

Diagnosticul este confirmat de o scădere a concentraţiei serice de ceruloplasmină sub 20 mg/dl şi inele Kaiser-Fleischer, sau o concentraţie serică de ceruloplasmină sub 20 mg/dl şi o concentraţie de cupru (la biopsia hepatică) peste de 250 mg/ gram de masă uscată.

Majoritatea pacienţilor simptomatici au o creştere a excreţiei urinare de cupru (mai mare de 100 mg/zi) şi prezintă anomalii specifice la biopsia ficatului.

La circa 5% dintre pacienţi poate exista o concentraţie serică de ceruloplasmină peste 20 mg/dl, asociată cu nivelul crescut al cuprului hepatic în alte boli hepatice, în special în ciroza biliară primitivă. În aceste cazuri, se poate face un test diagnostic, administrându-se oral 1 g de D-penicilamină la pacienţii cu BW, excreţia de cupru fiind de 1 200 – 2 000 mg/zi.

Tratament. Tratamentul constă în îndepărtarea şi detoxifierea depozitelor de cupru şi trebuie instituit odată cu diagnosticarea pacientului, chiar dacă este asimptomatic. Importantă pentru aceşti bolnavi este dieta, care trebuie menţinută pe tot parcursul vieţii şi care limitează

aportul de cupru la sub 1 mg/zi. Alimentele care trebuie excluse din alimentaţie sunt nucile, ciocolata; este necesară demineralizarea apei.

Tratamentul medicamentos (Penicilamina, Trientina) constă în principal din chelatori de cupru, care leagă cuprul şi cresc excreţia lui.

Evoluţie şi prognostic. Pacienţii cu BW netratată decedează din cauza complicaţiilor hepatice, neurologice, renale, hematologice.

Pentru bolnavii trataţi, evoluţia depinde de manifestările clinice de la debutul bolii, de momentul iniţierii terapiei şi mai ales de complianţa bolnavului la tratament. În general, evoluţia este satisfăcătoare la bolnavii depistaţi la timp şi la care s-a iniţiat precoce tratament dietetic şi cu penicilamină. Pentru bolnavii asimptomatici, dar la care se confirmă diagnosticul, obligatoriu se iniţiază tratamentul profilactic, confirmându-se prin trialuri clinice faptul că terapia continuă cu D-penicilamină poate preveni pe durata întregii vieţi apariţia manifestărilor bolii. La membrii familiilor pacienţilor cu vârsta de peste 3 ani se practică obligatoriu examenul fizic, oftalmologic şi monitorizarea funcţiei hepatice, ca şi dozarea ceruloplasminei serice, iar dacă e posibil – şi analiza genetică pentru determinarea homozigoţilor care vor dezvolta boala, în scopul iniţierii cât mai precoce a tratamentului.

Sindromul Ehlers-Danlos

Sindromul Ehlers-Danlos (SED) reprezintă un grup heterogen de boli ereditare ale ţesutului conjunctiv, cauzate de mutaţii ale genelor care specifică diferite tipuri de colagen (I, III, V, etc.), caracterizat prin hiperextensibilitatea pielii, hipermobilitate articulară şi fragilitate tisulară.

Istoricul bolii. Sindromul a fost denumit în cinstea lui Edward Ehlers, dermatolog danez (1901), şi a lui Henri-Alexandre Danlos, medic francez specializat în patologii dermatologice (1908). Aceşti medici au descris fenotipul grupului de patologii.

Modul de transmitere. Sunt descrise trei tipuri de transmitere ereditară a SED: autozomal-dominantă, autozomal-recesivă, X-lincată. Incidenţa patologiei – 1: 5 000 şi 1: 50 000.

SED se caracterizează prin: heterogenitate genetică de locus (crs 1, 2, 5, 7, 9, 17, X), heterogenitate alelică (substituţii, deleţii, inversii etc.), penetranţă incompletă, expresivitate variabilă.

Clasificarea Villefranche a sindromului Ehlers-Danlos (a.1997) diferenţiază următoarele tipuri:

1. clasic, tip I şi II (AD) - COL5A1, COL5A2; 9q34.2-34.3, 2q31
2. hipermobil, tip III - COL3A1
3. vascular, tip IV (AR) - COL3A1, 2q31
4. cifoscoliotic, tip VI (AR) - PLOD1, 1p36.3-36.2
5. artrocalasis, tip VII A/B (AD) - COL1A1, COL1A2, 17q31-22.5, 7q22.1
6. dermatosparaxis, tip VII C (AR) - ADAMST2, 5q23-24

Formele clasice (tipurile I şi II) reprezintă forme transmise autozomal-dominant, determinate de mutaţii ale colagenului tip V (genele COL5A1 şi COL5A2) sau, mai rar, ale colagenului tip I (COL1A1 – numai în tipul I).

Tipul hipermobil (III) este determinat de mutaţii ale colagenului tip III (COL3A1). Aceeaşi genă este implicată şi în producerea formei vasculare (IV) de boală, dar mutaţiile implicate sunt diferite, iar unele dintre ele produc fenotipuri mai severe decât altele.

Tipul V este caracterizat prin transmitere X-lincată, dar defectul molecular al bolii nu a fost incă identificat.

Tipul VI (Cifoscoliotic) asociază transmiterea autozomal-recesivă şi este consecinţa mutaţiei genei pentru lizil-hidroxilază (gena PLOD), implicată în modificarea posttranslaţională a colagenurilor tip I şi III.

Tipurile VIIA şi VIIB (Artrocalasis) sunt transmise autozomal-dominant şi determinate de mutaţii ale genelor care codifică colagenul tip I (COL1A1 şi COL1A2).

Tipul VIIC (Dermatosparaxis) este transmis autozomal-recesiv şi determinat de mutaţiile unei procolagen proteinaze (gena ADAMTS2).

Tipul VIII (cu periodontit A) este transmis autozomal-dominant, dar defectul molecular al bolii nu a fost încă identificat.

Etiopatogeneză. SED este cauzat de o serie de mutaţii la nivelul genelor ce controlează sinteza şi metabolismul colagenului. Ca urmare a defectelor ereditare, indivizii cu SED prezintă anomalii ale ţesutului conjunctiv cu modificarea unor calităţi precum: rezistenţa, elasticitatea, proprietăţiile de regenerare.

Trăsături clinice comune pentru toate formele SED:

1. ***Manifestări cutanate:*** cutis laxa (hiperextensibilitatea pielii); textură moale şi catifelată; escare atrofice; echimoze; hemoragii frecvente; cicatrizarea complicată şi îndelungată a plăgilor.
2. ***Manifestări osteoarticulare:*** hiperlaxitate articulară; luxaţii şi sub-

luxaţii chiar până la dislocaţii ale şoldului; entorse; artrocaloze; cifoscolioză; hipotonie musculară; picior plat etc.

3. *Manifestări oculare:* cheratoconus; sclere albastre; subluxaţie de cristalin; dezlipirea de retină.

Complicaţii. Tipul vascular al sindromului Ehlers-Danlos (IV) se caracterizează printr-o fragiliatate tisulară crescută: fragilitatea vaselor, rupturi vasculare sau un anevrism disecant de aortă; perforaţii intestinale; rupturi uterine; 25% dintre pacienţi suferă de o complicaţie gravă până la vârsta de 20 de ani, iar 80% până la 40 de ani. Riscul de deces în jurul vârstei de 48 de ani este de cca 50%.

Tratamentul. Se recomandă consumarea vitaminei C, stabilirea unui program special de exerciţii pentru întărirea muşchilor şi articulaţiilor, evitarea efortului fizic exagerat (pentru prevenirea luxaţiilor, rupturilor la nivelul vaselor şi organelor cavitare), evitarea intervenţiilor chirurgicale, în cazul intervenţiilor – aplicarea suturilor fine.

Sindromul X-fragil

Sinonime: sindromul Martin-Bell, deficienţa mentală X-lincată recesivă.

Definiţie. Sindromul *X-fragil* reprezintă o afecţiune ereditară monogenică, transmisă, cel mai frecvent, X-lincat recesiv, însoţită de diferit grad de retard intelectual şi tulburări de comportament.

Istoricul. Deficienţa mentală cu manifestări clinice nespecifice sau sindromul X-fragil a fost pentru prima dată descrisă de J. Martin şi J. Bell în anul 1943. Asocierea dintre sistemul fragil de pe crs X-FRAXA şi handicapul mental a fost efectuată de H. Lubs, în anul 1969. În urma unor cercetări citogenetice ale unei familii cu deficienţă mentală diagnosticată la mai multe generaţii, H. Lubs a constatat în culturile de celule a 4 bărbaţi afectaţi, pe braţul lung al cromozomului X în poziţia Xq 27.3 [fra (X)(q27.3)], o genă mutantă, răspunzătoare de producerea anomaliilor fenotipice care definesc sindromul X-fragil.

Rata prevalenţei sindromului X-fragil a fost apreciată prin screening-ul citogenetic şi analiza moleculară 0,4–0,8% pentru bărbaţi şi 0,2-0,6% pentru femei.

Incidenţa. 1:1250 de nou-născuţi de sex masculin şi 1:2500 – de sex feminin.

Este cea mai frecventă cauză a deficienței mentale ereditari. În ansamblul cauzelor retardului mental, sindromul X-fragil ocupă locul doi, după sindromul Down.

Tipul de transmitere: X-lincat recesiv.

Genetică. Mutația genei FMR 1, localizată pe comozomul Xq27.3, se caracterizează prin amplificarea unei secvențe trinucleotidice CGG, existentă în regiunea netranslată a genei. În mod normal există mai puțin de 60 de repetiții CGG; în cursul ovogenezei, printr-o aliniere eronată a secvențelor CGG, se poate produce creșterea numărului de repetiții la mai mult de 200 de secvențe, cu apariția bolii la descendenți.

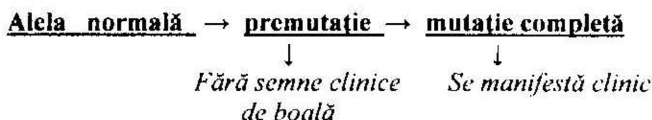


Figura 3.1. **Corelația mutațiilor genetice cu manifestările clinice în sindromul X-fragil.**

Riscul de recurență depinde de sexul părintelui transmițător și de dimensiunile alelei premutaționale. Crește penetranța în succesiunea generațiilor. Un factor important în determinarea magnitudinii riscului de apariție X-fragil este sexul copilului. Copiii cu mutații complete sunt, mai frecvent, băieții.

Patogenie:

- în cazul penetranței unei amplificări trinucleotidice de 60–200, persoana are o premutație, existând un risc crescut de a avea descendenți anormali;
- prezența a mai mult de 200 de repetiții trinucleotidice determină hipermetilarea citozinei la nivelul regiunii promotor a genei, ceea ce duce la pierderea funcției genei;
- hipermetilarea citozinei modifică replicarea regiunii respective și condensarea cromatinei, ceea ce este corelat cu apariția situsului fragil caracteristic, evidențiat prin cultivarea limfocitelor în mediu sărac în acid folic sau prin introducerea în mediu de cultură a metotrexatului;
- este prezent fenomenul de anticipație, corelat cu creșterea numărului de repetiții CGG în cursul ovogenezei.

Învestigarea prin metodele Southern blot şi PCR a unor loturi de subiecţi normali a permis estimarea frecvenţei în populaţie a premutaţiilor la locusul FRAXA. Pierderea stabilităţii alelei –1:510 crs X, adică 1 bărbat:510 şi 1 femeie:255 sunt grevaţi de riscul de a avea descendenţi purtători ai mutaţiei complete – afectaţi de sindromul ***X-fragil***.

Diagnosticul clinic. Spectrul şi intensitatea manifestărilor clinice ale sindromului X-fragil diferă în funcţie de sex. La femeile heterozigote simptomatologia bolii este mai săracă şi mai atenuată ca la bărbaţii hemizigoţi. Ele au doi cromozomi X – unul fiind inactivat prin lyonizare, care are un caracter aleator, deci 50% din celulele cromozomului X activ transcripţional sunt purtătoare ale alelei normale. Cromozomul X compensează parţial deficitul rezultat în urma mutaţiei. Bărbaţii au un singur cromozom X, de aceea deficitul rămâne necompensat. Starea somatică a copiilor se caracterizează prin diferite dismorfisme slab exprimate. O particularitate semnificativă a stării psihice a subiecţilor cu s. X-fragil este corelaţia şi simbioza dintre nedezvoltarea intelectuală, pe de o parte, şi gradul de maturizare şi diferenţiere a sferei emoţional-volitive, pe de altă parte. La copil afecţiunea este sugerată de întârzierea apariţiei limbajului, hiperactivitatea cu deficit de atenţie sau comportament de tip autist.

Trăsăturile clinice caracteristice sunt:

1) Manifestări cranio-faciale: dismorfism facial, cap mare cu fruntea înaltă şi lată, urechi mari şi clăpăuge, ovalul feţei alungit cu mandibula mare, proeminentă. Nasul, de obicei, are o bază lată şi vârful în formă de gheară. Deseori irisul este de culoare deschisă.

2) Mâinile şi picioarele sunt mari, falangele distale ale degetelor – late.

3) Modificările din partea ţesutului conjunctiv întâlnite la 49% dintre copii se manifestă prin: piele hiperplastică, însoţită de vergeturi, ligamente şi articulaţii hipermobile. Dintre malformaţiile congenitale de cord mai frecvent se întâlneşte prolapsul de valvă mitrală (28% din cazuri).

4) Simptomatologia neurologică este nespecifică şi cel mai des este similară celei întâlnite la majoritatea copiilor cu retard mental: hipotonie musculară slab exprimată (47% din cazuri), tulburări de coordonare (34% din cazuri), reflexe osteo-tendinoase uşor majorate (22% din cazuri), mai rar (15% din cazuri) se constată hiperchineze extrapiramidale

manifestate prin grimase stereotipe – încruntarea frunţii, sprâncenelor, atetoză etc. Sindromul convulsiv se întâlneşte la 8–10% din cazuri.

5) Retardul mental moderat prezent la băieţii afectaţi în 35% din cazuri. Cel mai des subiecţii cu sindromul X-fragil prezintă o deficienţă mentală uşoară şi moderată, mult mai rar – un intelect liminar şi retard mental sever. Imaturitatea psihică în 85% din cazuri este însoţită de sindromul de hiperactivitate motorie şi de un grad accentuat de labilitate afectivă – 94% din cazuri. De asemenea, 86 % dintre copiii cu s. X-fragil au aşa manifestări precum: izolare, timiditate, frică, indiferenţă, negativism faţă de anturaj.

6) Tulburările de limbaj sunt întâlnite practic la toţi copiii (99% din cazuri) cu s. X-fragil, 38% din cazurile printre copiii de vârstă fragedă se caracterizează printr-un ritm majorat însoţit de numeroase perseveraţii, care apar sub aspectul unor fraze sau ale unor cuvinte ce se repetă.

Diagnostic paraclinic: evidenţierea prin PCR a numărului de repetiţii CAG la descendenţii unui individ afectat; evidenţierea situsului X-fragil prin tehnici citogenetice clasice.

Prognostic – retard mental moderat.

Tratamentul este simptomatic, neurologic, psihocorecţie individualizată.

Osteogeneza imperfectă

Osteogeneza imperfectă reuneşte un grup de afecţiuni monogenice, cauzate de mutaţii în genele COL1A1 şi COL1A2 (responsabile de sinteza procolagenului tip I), care se manifestă prin: fragilitatea oaselor, sclere albastre, hipoacuzie progresivă, dentiţie defectivă şi retard al creşterii.

Osteogeneza imperfectă sau boala oaselor fragile este una dintre cele mai frecvente displazii scheletice. Frecvenţa bolii este de 1:10 000 – 1:20 000.

Modul de transmitere: autozomal-dominant (85–90% din cazuri), autozomal-recesiv.

Genetică. *OI* este determinată de *mutaţii în genele COL1A1, COL1A2,* responsabile de sinteza procolagenului tip I. Moleculele de procolagen tip I sunt alcătuite din două lanţuri alfa1(I), codificat de gena COL1A1 de pe cromozomul 17, şi un lanţ alfa2 (II), codificat de gena COL1A2 de pe cromozomul 7. Alte mutaţii: LEPRE1 (leprecan), CRTAP (proteina cartilaj asociată).

Heterogenitatea clinică este explicată cel puţin în parte prin heterogenitatea alelică şi de locus: fenotipul variază în funcţie de tipul de lanţ al procolagenului I, care este afectat şi de localizarea mutaţiei la nivelul fiecărui locus. Au fost descrise peste 200 de mutaţii diferite ce afectează genele pentru colagenul I.

Tabloul clinic se caracterizează printr-o expresivitate variabilă a manifestărilor clinice de la decesul intrauterin al fătului până la simptome minime. Se constată:

I. ***Manifestări scheletale:*** susceptibilitate crescută la fracturi – fragilitate osoasă excesivă cu fracturi nontraumatice; deformaţii osoase: cifoscolioză, torace „în butoi", coxa valga, macrocefalie, faţă „triunghiulară", platispondilie; nanism disproporţional.

II. ***Manifestări extrascheletale:*** sclere albastre, dentinogeneză imperfectă, hipoacuzie progresivă, laxitate ligamentară, slăbiciune musculară, insufucienţă cardiopulmonară, nefrolitiază.

Clasificarea Sillence (1979, 2002, 2007) descrie 8 tipuri de OI.

Pentru toate tipurile de OI este caracteristică osteopenia şi tendinţa spre o deformare progresivă a oaselor.

- Tipurile 1–5 sunt cauzate de mutaţii cu mod de transmitere AD.
- Tipul 1 (maladia Lobstein) este cea mai uşoară formă a bolii, fiind, de asemenea, şi cea mai frecvent întâlnită. Se caracterizează prin asocierea fragilităţii osoase cu sclere albastre şi eventual surditate presenilă; deformaţiile scheletice sunt absente.
- Tipul 2 reprezintă forma letală, poate duce la deces în primul an de viaţă sau chiar din perioada intrauterină. Frecvent decesul survine în perioada neonatală, iar manifestările clinice se asociază cu fracturi osoase, deformaţii scheletice grave şi sclere de culoare albastru închis.
- Tipul 3 este o forma gravă. Cei afectaţi au o speranţă de viaţă scurtă, necesitând deplasarea în scaunul cu rotile. Deseori se constată fracturi prezente la naştere cu deformaţii osoase progresive, hipostatură, sclere albastre, tulburări ale dentiţiei şi surditate.
- Tipul 4 este de gravitate medie. Bolnavii au o speranţă de viaţă relativ satisfăcătoare. Sclerele au aspect normal, deformaţiile osoase sunt uşoare sau moderate, dar persistă susceptibilitatea la fracturi, surditate şi anomalii ale dentiţiei.
- Tipurile 6–8 rezultă ca urmare a mutaţiilor AR şi sunt de gravitate medie-gravă.

Diagnostic şi sfatul genetic. Deşi manifestările fenotipice în OI sunt caracteristice, totuşi aceasta poate fi uneori dificil de diagnosticat. Formele grave pot fi diagnosticate prenatal prin examen ecografic sau imediat postnatal, datorită fracturilor frecvente. Formele moderate sunt adesea târziu diagnosticate, prin acumularea unui număr mare de fracturi cu deformări evidente ale oaselor şi retard statural. Examinările radiografice ale oaselor lungi evidenţiază fracturile, calusurile vicioase postfractură şi osteoporoza.

Consultul medico-genetic, testarea genetică (diagnosticarea molecular-genetică), asocierea care există între mutaţii şi tipul de transmitere (dominant sau recesiv) permite o apreciere mai corectă a riscului de recurenţă a bolii şi stabilirea diagnosticului clinic definitiv.

Tratamentul bolii este rezervat şi constă, în mare măsură, în corecţia chirurgicală a efectelor fracturilor osoase. În prezent se asociază cu succes biofosfonaţii, o clasă de compuşi care reduc resorbţia osoasă, crescând densitatea şi conţinutul mineral al acestora la pacienţii cu forme severe de boală.

3.3. Bolile monogenice X-lincate

Miodistrofia Duchenne-Becker

Miodistrofia Duchenne-Becker (MDB) este o patologie monogenică cu mod de transmitere X-lincat recesiv, cauzată de mutaţia genei răspunzătoare de sinteza proteinei *distrofina*. Distrofina este prezentă în cantităţi mari în sarcolemă, determinând integritatea membranei. Modificările structurale ale sarcolemei conduc la degenerarea componenţilor citoplasmatici, mărirea fluxului de R^+ în interiorul celulei, ceea ce duce la moartea miofibrilelor. Miodistrofia Duchenne-Becker se împarte în două forme clinice: Miodistrofia Duchenne şi Miodistrofia Becker.

Miodistrofia Duchenne sau distrofia musculară Duchenne (DMD) este cea mai frecventă şi gravă formă de distrofie musculară. Incidenţa este de 1:3 500 nou-născuţi de sex masculin. Femeile sunt purtatoare, dar pot prezenta în rare cazuri simptome minime.

În 1986 Kunkel a identificat gena DMD ca fiind localizată la nivelul benzii Xp21 şi a confirmat astfel modul X-lincat recesiv a bolii.

Genetica. Gena DYS implicată în distrofia musculară Duchenne (DMD) şi Becker (DMB) codifică o proteină-distrofina. O singură proteină implicată cauzează două maladii. Gena DYS este localizată pe bra-

ţul scurt al cromozomului X. Aceasta fiind cea mai lungă genă din cele studiate are $2-10^6$ nucleotide (mai mult de 60 de introni), iar lungimea ARNm este de 16 000 de baze nucleotide. În legătură cu particularitatea dată, în această genă au loc des mutaţii. Proteina distrofina este constituită din:

- ***partea I*** – asemenea α-acetinei (240a–a). Este o proteină citoscheletică legată cu alte proteine membranare şi este importantă pentru menţinerea stabilităţii distrofinei; deleţia ei duce la o formă gravă de *MDB*.
- ***partea a II-a*** – este ca un pilon; verigă de legătură între partea I şi a III-ea. Deleţia părţii centrale se manifestă asimptomatic, prin porţiuni pericentrice – forma clasică a *MDB*.
- ***partea a III-a*** – e bogată în cisteină; deleţia ei => *MDD*.
- ***partea a IV-a*** – C terminală are o structură unică. Porţiunea proximală e importantă pentru funcţionarea distrofinei, deleţia ei duce la *MDD*, la modificarea porţiunii caudale apare forma neprogresivă *MDB*.

Distrofina este legată de un ansamblu de glicoproteine: Dag-ul (distrofina asociată glicoproteinelor) constituie un complex membranar legat de membrana extracelulară a fibrei musculare. Un defect cantitativ sau calitativ al distrofinei antrenează ruptura de această legătură şi provoacă o fragilitate a membranei celulare, putând astfel explica eliberarea enzimelor musculare (CPK), al căror procent măsurat în plasmă este crescut.

În distrofia musculară Duchenne, distrofina nu este produsă. În distrofia musculară Becker distrofina produsă este în cantitate insuficientă. Ea nu asigura decât parţial funcţia sa.

Manifestări clinice.

Primele semne clinice apar până la 2 ani – copiii încep mai târziu să meargă, nu pot fugi şi sări. Iar semnele clinice mai evidenţiate apar la 2–3 ani, sub formă de dereglări ale mersului („mers de raţă") şi pseudohipertrofie a muşchilor gastrocnemieni.

Procesul de atrofie a muşchilor are un caracter ascendent: muşchii coapsei –> muşchii centurii pelviene –> muşchii centurii scapulare –> muşchii braţului. Pseudohipertrofia poate afecta şi muşchii feţei, muşchii deltoizi, abdominali şi muşchii limbii.

Se poate asocia hiperlordoza şi „scapulae alatae". Procesul atrofic poate afecta miocardul (miocardiopatii), cu dezvoltarea insuficienţei cardiace acute, explicând cauza letalităţii înalte. Apar dereglări motorice

gastrointestinale, modificări ale țesutului osos. Intelectul este scăzut. Nu există o corelație între gradul de afectare a mușchilor și înapoierea mentală. În ultimul stadiu al atrofiei musculare se afectează mușchii mimici, ai laringelui, respiratori.

Prognosticul de viață este rezervat. Bolnavii, de obicei, mor la 20–30 de ani.

Miodistrofia Becker este forma benignă a maladiei neuromusculare. Incidența – 1:20 000 de nou-născuți băieți. Miopatia Becker poate fi descoperită prin semnele caracteristice: crampe musculare după efort sau de o slăbire a ritmului cardiac. Primele semne clinice apar nu mai devreme de 10–15 ani și decurg cu o evoluție mai ușoară. Bolnavii își păstrează capacitatea de muncă. Fertilitatea nu este scăzută. Lipsesc dereglările de intelect și cardiopatii. Activitatea creatininfosfokinazei este mărită într-o măsură mai mică decât în *MDD*.

Forma ușoară a *MDB* se datorește faptului că are loc dereglarea sintezei distrofinei într-o măsură mai mică, aici are loc sinteza unei cantități micșorate de distrofină, sau sinteza unei distrofine anormale.

Diagnostic:

- Biochimic se depistează nivelul ridicat al creatinfosfokinazei (10–100 de ori) în serul sangvin.
- Diagnosticul prenatal: RPL – reacția de polimerizare în lanț, metoda indirectă.
- Diagnosticul postnatal: căutarea directă a delețiilor în gena distrofinei prin metoda RLP complexă; metoda indirectă – testul PLFR după două situri intragenice polimorfe (mai puțin informativă); creatininfosfokinaza în serul sanguin (CFC); electromiografia (EMG); biopsia musculară cu studiul distrofinei.

Hemofilia A și B

Hemofilia este o patologie monogenică cu mod de transmitere X-lincat recesiv, caracterizată prin dereglarea procesului de coagulare datorită lipsei sau prezenței în cantități insuficiente a factorilor VIII și IX ai coagulării, ce determină apariția hemoragiilor și prelungirea timpului de coagulare.

Hemofilia A și B se manifestă preponderent la băieți, datorită mutației genetice localizate pe brațul lung de pe cromozomul X în regiunea Xq28 și Xq27.1-2, corespunzător. Mamele, fiind purtătoare, contribuie întotdeauna cu un cromozom X la moștenirea genetică a copiilor lor.

Incidenţa hemofiliei A constituie 1: 2 500 de nou-născuţi de sex masculin, iar hemofilia B se întâlneşte de 10 ori mai rar decât hemofilia A.

Sunt descrise 3 tipuri de hemofilie:

- Hemofilia A sau clasică este cauzată de deficienţa FVIII şi constituie circa 80% dintre persoanele cu hemofilie,
- Hemofilia B sau boala Christmas – deficienţa FIX, se atestă la circa 20 % dintre persoanele cu H.
- Hemofilia C – foarte rară, deficienţa de FXI. Ambele sexe sunt afectate în mod egal. Este implicat cromozomul 4.

Hemofiliile A şi B au multiple asemănări clinice şi în general sunt descrise împreună.

Manifestările clinice.

1. *Sângerarea sau hemoragia* – în perioada imediat după naştere sângerarea nu este atât de comună, însă odată cu apariţia dinţilor pot apărea sângerări bucale la erupţia dentară. Uneori se constată sângerarea prelungită după tăierea cordonului ombilical.

- Sângerarea intraarticulară sau intramusculară cauzează dureri şi edeme.
- Sângerare anormală după o accidentare sau intervenţie chirurgicală.
- Echimoze uşor apărute, epistaxis frecvente.
- Hematurie.
- Sângerare după o intervenţie stomatologică.
- Sângerări spontane.
- Sângerări cerebrale.

2. *Simptomele hemartrozei*: căldură locală şi prurit în articulaţii la debutul hemartrozei; edemul şi inflamaţia articulaţiei; ezitarea mişcării braţului sau piciorului într-o articulaţie afectată.

3. *Simptomele hemoragiei intramusculare*: echimoza, edemul, rigiditatea musculară, sensibilitate, dureri musculare, uneori parestezii, paloarea extremităţilor.

Diagnosticul este sugestiv în cazul semnelor şi simptomelor caracteristice, în contextul unui istoric familial pozitiv.

Testele screening informative: hemoleucograma cu numărarea trombocitelor, timpul de sângerare, timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parţial activată (APTT-ul). Valorile lor pot fi indicatori ai afec-

țiunii, conducând la teste mai amănunțite pentru identificarea tipului afecțiunii sau realizarea diagnosticului diferențial.

Diagnosticul prenatal. În cazul familiilor din grupul de risc consultul medico-genetic prenatal este foarte important. În timpul sarcinii se pot efectua o serie de teste (amniocenteza cu cercetarea molecular-genetică), prin care se analizează ADN-ul copilului și dacă acesta prezintă gena afecțiunii sau nu. În unele cazuri se poate recurge doar la aprecierea sexului copilului, iar în cazuri mai complicate, se poate lua decizia de a întrerupe sarcina.

Sfatul genetic. Riscul apariției hemofiliei la un copil depinde de materialul genetic al părinților. Aproape toți pacienții afectați sunt de sex masculin. Un bărbat afectat nu transmite niciodată boala copiilor săi de sex masculin. Toți copiii de sex feminin ai unui tată cu hemofilie vor fi purtători, în cazul în care mama nu este purtătoare sau nu manifestă hemofilie. Dacă mama este purtătoare, afecțiunea va fi transmisă în 50% din cazuri fiilor ei. Nici o fiică a unei mame purtătoare (cu tatăl neafectat) nu va manifesta afecțiunea, dar probabilitatea de a fi purtătoare este de 50%.

Tratamentul. Hemofilia este o afecțiune complexă în termeni de diagnostic și tratament. Tratamentul hemofiliei se stabilește în funcție de severitatea bolii. Tratamentul vizează prevenirea și tratamentul sângerării, îngrijirea pe termen lung a leziunilor articulare/musculare și prevenirea sechelelor, tratamentul complicațiilor secundare.

Tratamentul de bază în hemofilie îl reprezintă terapia cu factori VIII și IX înlocuitori – concentrate de FVIII și FIX. Aceștia pot fi derivați din plasmă sau realizați pe baza tehnologiei recombinării ADN-ului. Factorii de coagulare recombinați sunt eficienți în controlul sângerării la persoanele cu hemofilie. Acești factori înlocuitori se administrează cel mai frecvent pacienților cu boală severă, copiilor hemofilici foarte activi și în scop profilactic înainte de intervenții chirurgicale.

Tratamentul medicamentos poate fi folosit pentru a crește sinteza factorilor de coagulare. Acesta este eficient doar în formele ușoare de boală. De exemplu, desmopresina – un hormon de sinteză, care are acțiuni mimetice cu vasopresina, hormonul antidiuretic produs de organism, are rolul de a crește nivelul de factor von Willebrand și factor VIII; agenții antifibrinolitici – acidul epsilon aminocapronic și acidul tranexamic etc.

Subiecte de control:

1. Caracterizaţi principalele trăsături ale diferitor etape de dezvoltare a Geneticii Medicale.
2. Treceţi în revistă particularităţile de bază ale bolilor genetice.
3. Descrieţi clasificarea bolilor genetice.
4. Caracterizaţi anomaliile cromozomiale.
5. Specificaţi particularităţile clinice şi citogenetice ale celor mai frecvente boli cromozomiale.
6. Faceţi o analiză a anomaliilor cromozomiale numerice.
7. Descrieţi aspectele cele mai relevante ale anomaliilor cromozomiale structurale.
8. Caracterizaţi sindroamele submicroscopice.
9. Treceţi în revistă principalele caracteristici ale bolilor ereditare monogenice.
10. Descrieţi aspectele clinice şi particularităţile genetice ale celor mai frecvente boli monogenice.
11. Caracterizaţi bolile monogenice autozomal-dominante.
12. Specificaţi aspecte fundamentale ale bolilor monogenice autozomal-recesive.
13. Analizaţi bolile monogenice X-lincate.
14. Caracterizaţi principiile de bază ale diagnosticului bolilor monogenice.
15. Analizaţi cele mai importante aspecte şi principii ale profilaxiei bolilor monogenice.

Bibliografie selectivă

1. Bembea M. *Genetică Medicală şi clinică*. Oradea: Editura Universităţii, 2001, 239 p.
2. Covic M. *Genetica Medicală*. Iaşi, 1988, 478 p.
3. Gorduza E. V. *Compendiu de genetică umană şi medicală* / Eusebiu Vlad Gorduza. Iaşi, 2007, 437 p.
4. Groppa St. *Heredodegenerescenţe progresive cerebrale* / Stanislav Groppa. Chişinău, 2006, 210 p.
5. Groppa St. *Distrofiile musculare progresive* / Stanislav Groppa, Eremei Zota, Victoria Sacară. Chişinău, 2004, 186 p.
6. Groppa St. *Fenilcetonuria* / Stanislav Groppa, Angela Gavriliuc, Diana Coropceanu. Cişinău, 2006, 148 p.
7. Maximilian C., Ioan D. M. *Genetica Medicală*. Bucureşti, 1986. 521 p.
8. Raicu P. *Genetica generală şi umană*. Bucureşti, 1997, 320 p.
9. Stratulat P., Moşin V., Strătilă M., Barbova N., Sprincean M. et. al. Malformaţiile congenitale / sub red. Stratulat P. Chişinău, 2011, 128 p.
10. Ştefănescu D. *Genetica Medicală. Progrese recente*. Bucureşti, 1998, 238 p.
11. Бочков, Н.П. *Клиническая генетика* / Н.П. Бочков. Москва, 2006, 480 с.
12. Вахарловский, В.Г., Романенко О. П., Горбунова В. Н. *Генетика в практике педиатра* // Руководство для врачей. Санкт-Петербург, 2009, 288 с.
13. Джонс К. *Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту*. Атлас-справочник. Пер с англ. Москва, 2011, 1024 с.
14. Козлова С., Демикова Н. *Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование*. Атлас-справочник. Изд. 3-е дополн. Москва, 2007, 448 с.
15. Маринчева Г., Гаврилов В. *Умственная отсталость при наследственных болезнях*. Москва, 1988, 256 с.
16. *Основы пренатальной диагностики* / под. ред. Юдиной Е.В., Медведева М.В. Москва, 2002,184 с.
17. *Планирование семьи и репродуктивное здоровье* / Под редакцией Е. В. Гладун и В. Н. Мошин. Кишинэу, 2002, 352 с.
18. *Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней* / Под ред. акад. РАМН, проф. Э. К. Айламазяна, чл.-корр. РАМН, проф. В.С. Баранова. – 2-е изд. Москва, 2007, 416 с.